

Resistències bacterianes als antibiòtics

Data de redacció: **abril de 2000**

En el proper número: **Ús de fàrmacs per al tractament antiretroviral.**

Butlletí d'informació terapèutica del Servei Català de la Salut

Directora M. Antònia Viedma i Martí. **Subdirector** Antoni Gilabert i Perramon. **Coordinadora** Maria Eugènia Carballo i López.

Redacció Fundació Institut Català de Farmacologia. **Cap de redacció** Joan-Ramon Laporte i Roselló. **Redactora** Montserrat Bosch i Ferrer.

Comitè científic Antònia Agustí i Escasany, Xavier Bonafont i Pujol, Montse Bosch i Ferrer, Josefina Caminal i Homar, Joan Costa i Pagès, Eduard Diogène i Fadini, Maria Ignàsia Ferrer i Salvans, Pau Ferrer i Salvans, Antoni Gilabert i Perramon, Francesc Jané i Carrencà, Joan-Ramon Laporte i Roselló, Albert Ledesma i Castellort, Pilar López i Calahorra, Carles Llor i Vilà, Eduard Mariño i Hernández, Rosa Monteserín i Nadal, Pau Salvà i Lacombe.

Col·laborador especialista Antoni Vallano i Ferraz

Secretària tècnica Silvia Vila Florensa

Composició i impressió Ampans - Dip. Legal B. 16.177-87

Per a la reproducció total o parcial d'aquesta publicació, cal fer-ne la sol·licitud a la **Secretaria de la Comissió d'Informació Terapèutica, Servei Català de la Salut**, Gran Via de les Corts Catalanes, 587, 08007 Barcelona.

Es poden consultar tots els números del butlletí publicats durant l'any 1999 a:
<http://www.gencat.es/sanitat/cat/cindex.html> (apartat de salut pública)

Infeccions respiratòries

Durant els darrers 30 anys a tot el món s'ha observat, amb preocupació i alarma, un increment progressiu de les resistències bacterianes als antibiòtics. Al nostre país les taxes de resistència d'alguns microorganismes són molt elevades. No obstant, moltes de les dades de resistències publicades provenen d'aïllaments de pacients ingressats a l'hospital i, per tant, no és ben coneguda la seva repercussió a l'atenció primària.

En aquest número es revisa la resistència als antibiòtics dels gèrmens causals més freqüents d'infeccions bacterianes respiratòries i urinàries en atenció primària. No es tracta sobre les resistències de l'estafilococ daurat resistent a la meticil·lina (MARSA), ni de l'enterococ, ni d'altres causants d'infeccions nosocomials, ni tampoc de les resistències del *Mycobacterium tuberculosis*.

El **pneumococ** és el principal causant de pneumònia adquirida a la comunitat, i d'otitis mitjana i sinusitis aguda. Al nostre medi s'ha observat un augment progressiu de la resistència del pneumococ a la penicil·lina des d'un 4% l'any 1979 fins a un 27% l'any 1992 (*Enferm Infecc Microbiol Clin*, 11 (supl 1), 15-22, 1993). En un estudi multicèntric espanyol recent sobre soques de pneumococ aïllades en mostres respiratòries, la incidència de resistències a la penicil·lina va ser d'un 36,5%, a l'amoxicil·lina d'un 24%, a l'amoxicil·lina+clavulànic d'un 26% i a la cefuroxima d'un 46% [*Med Clin (Barc)*, 110 (supl 1), 44-51, 1998]. No obstant, malgrat les taxes altes i creixents de pneumococ resistents a la penicil·lina, la majoria de soques tenen una resistència intermèdia (CIM de 0,1 a 1 µg/ml) i només un 12 a 14% dels pneumococs presenten taxes

d'elevada resistència a la penicil·lina (CIM ≥ 2 µg/ml) (*Clin Infect Dis*, 15, 99-105, 1992; *Pediatr Infect Dis J*, 17, 252-255, 1998).

En estudis fets al nostre medi, s'han identificat diversos factors clínics que s'associen a un augment de risc d'infeccions pneumocòcciques causades per soques resistents als β-lactàmics. En són factors de risc l'ús d'antibiòtics o haver estat hospitalitzat en els tres mesos anteriors, haver patit una pneumònia en l'any anterior, tenir una immunosupressió o una malaltia de base greu, l'edat (de més 75 anys en adults i de menys de 4 anys en nens) i l'afectació de més d'un lòbul pulmonar (*N Engl J Med*, 317, 18-22, 1987; *Clin Infect Dis*, 19, 884-890, 1994). Les conseqüències clíniques no són prou conegudes; no obstant, en un estudi se suggeria que la infecció per soques resistents no augmenta la mortalitat en els pacients amb pneumònia pneumocòccica tractats amb antibiòtics β-lactàmics (*N Engl J Med*, 333, 474-480, 1995).

La prevalença de pneumococs resistents als macròlids també ha augmentat de manera ràpida i progressiva [*Enf Infec Microbiol Clin*, 11 (supl 1), 15-22, 1993]. La taxa de resistència a l'eritromicina es va incrementar des d'un 0,9% l'any 1979 fins a un 10% l'any 1990. En un estudi multicèntric espanyol de l'any 1996 es van registrar taxes de resistència a l'eritromicina i a l'azitromicina d'un 35%, i a la claritromicina d'un 31,5% [*Med Clin (Barc)*, 110 (supl 1), 44-51, 1998], tot i que hi ha àmplia variabilitat geogràfica [*Med Clin (Barc)*, 110 (supl 1), 25-30, 1998]. La prevalença de pneumococs resistents als macròlids augmenta fins a un 62% en els nens amb otitis prèviament tractats amb macròlids (*Pediatr Infect Dis J*, 17, 94-97, 1998).

Les taxes de resistència del pneumococ a altres antibiòtics (cotrimoxazol, tetraciclines) són també superiors a 30%. En els darrers anys també s'ha descrit un augment de les resistències a les fluoroquinolones i s'ha associat amb la resistència a altres antibiòtics, com penicil·lina i macròlids (*N Engl J Med*, 341, 233-239, 1999; *N Engl J Med*, 341, 1546-1547, 1999). D'altra banda, en els darrers anys la taxa dels anomenats pneumococs multiresistents (els que ho són com a mínim a tres grups diferents d'antibiòtics) també ha augmentat.

Tot i que al nostre medi els pneumococs presenten una taxa elevada de resistència a la penicil·lina i a altres antibiòtics β-lactàmics, aquests antibiòtics encara són d'elecció per al tractament de les infeccions pneumocòcciques. Cal destacar que **l'addició de l'àcid clavulànic no augmenta l'eficàcia clínica de l'amoxicil·lina sobre els pneumococs resistents a la penicil·lina, perquè la resistència no es relaciona amb la síntesi de β-lactamases**. Les cefalosporines per via oral són menys actives que l'amoxicil·lina sobre els pneumococs resistents a la penicil·lina. Per tant, la penicil·lina i l'amoxicil·lina continuen sent els fàrmacs d'elecció en el tractament de la majoria d'infeccions pneumocòcciques en atenció primària. Els macròlids només haurien de ser una alternativa a l'amoxicil·lina en cas d'al·lèrgia als β-lactàmics (*Drug Ther Bull*, 37, 9-16, 1999).

L'*H. influenzae* també és causa d'otitis i sinusitis aguda i, amb menys freqüència, de pneumònia. El principal mecanisme de la resistència d'*H. influenzae* als antibiòtics β-lactàmics és la producció de β-lactamasa. També intervé l'anomenada resistència intrínseca, no relacionada amb la produccció de β-lactamases. Al nostre medi, gairebé un 40-50% d'*H. influenzae* són resistents a l'amoxicil·lina (un 35-43% per producció de β-lactamases i un 5-7% per resistència intrínseca) [*Enf Infec Microbiol Clin*, 11, 19-28, 1993; *Med Clin (Barc)*, 110 (supl 1), 52-58, 1998]. En una sèrie de gairebé 1.500 soques d'*H. influenzae* aïllades en mostres respiratòries, d'un 19 a un 29% eren resistents al cefaclor, mentre que no es van observar resistències a l'associació d'amoxicil·lina+àcid clavulànic, cefuroxima, ni altres cefalosporines de tercera generació. Pel que fa a la sensibilitat als macròlids, s'han observat unes taxes de resistència a la claritromicina de 2 a 4,5% i a l'azitromicina de 2,5 a 9% [*Med Clin (Barc)*, 110 (supl 1), 44-51, 1998]. Les tetraciclines presenten taxes de resistència a l'*H. influenzae* d'un 15 a un 40% i el cotrimoxazol de més del 50% (*Pediatr Infect Dis*, 13 (supl), 9-14, 1994).

Malgrat les dades microbiològiques, en els assaigs clínics que han inclòs pacients amb infeccions respiratòries susceptibles de ser causades per *H. influenzae* no s'hi han observat grans diferències d'eficàcia entre l'amoxicil·lina, l'amoxicil·lina+àcid clavulànic i les cefalosporines, bé

que pot variar segons les àrees geogràfiques. D'altra banda, en assaigs clínics en pacients amb otitis i sinusitis aguda, i en exacerbacions agudes de la bronquitis crònica, els nous macròlids tampoc no han mostrat una eficàcia superior a l'eritromicina ni als β-lactàmics [*Med Clin (Barc)*, 110 (supl 1), 60-64, 1998].

Fins ara les soques d'**estreptococ piogen**, causant de faringoamigdalitis, són sensibles a la penicil·lina. De les 871 soques d'aquest germen aïllades en un estudi multicèntric espanyol, cap no va presentar resistència ni a la penicil·lina ni a l'amoxicil·lina, ni tampoc a les cefalosporines. En canvi, prop d'un 27% de les soques van ser resistents a l'eritromicina, la claritromicina i a l'azitromicina [*Med Clin (Barc)*, 110 (supl 1), 44-51, 1998]. Tenint en compte aquestes dades de sensibilitat, la penicil·lina o l'amoxicil·lina s'han de continuar considerant els antibiòtics de primera elecció per al tractament de les faringoamigdalitis estreptocòcciques, i no sembla justificat l'ús d'antibiòtics β-lactàmics d'ampli espectre com les cefalosporines. Les elevades taxes de resistència de l'estreptococ als macròlids s'han atribuït a l'ús elevat. En alguns estudis s'ha observat que en reduir l'ús de macròlids, també disminueix les taxes de resistència (*N Engl J Med*, 337, 441-446, 1997). Per tant, cal no fer un ús indiscriminat dels macròlids i reservar-los per al tractament de les faringoamigdalitis de pressumpta etiologia estreptocòccica en pacients al·lèrgics als β-lactàmics.

Al nostre medi la ***Moraxella catarrhalis*** és un patògen poc freqüent (4% de tots els patògens respiratoris). Atès que la majoria de soques són productores de β-lactamases i que no s'han detectat resistències a les cefalosporines ni a l'amoxicil·lina+àcid clavulànic, aquests antibiòtics es consideren d'elecció. Tampoc no s'han detectat resistències als macròlids, els quals són una alternativa en cas d'al·lèrgia als β-lactàmics [*Med Clin (Barc)*, 110 (supl 1), 44-51, 1998].

Infeccions urinàries

L'***Escherichia coli*** causa més d'un 70% de totes les infeccions urinàries extrahospitalàries. Més d'un 50% de les soques són resistents a l'amoxicil·lina, mentre que menys d'un 10% ho són

a l'amoxicil·lina+àcid clavulànic o a les cefalosporines. Al voltant d'un 25% són resistents a les quinolones, i s'han descrit resistències encreuades entre elles. Més d'un 30% de les soques ho són al cotrimoxazol, mentre que les taxes de resistència a fosfomicina i a gentamicina són molt baixes (< 5%) [*Rev Clin Esp*, 197, 167-171, 1997; *Med Clin (Barc)*, 101, 87-90, 1993; *Aten Primaria*, 10, 315-317, 1996].

Aquestes taxes elevades de resistència microbiològica no tenen sempre traducció clínica, perquè per al tractament de les infeccions urinàries s'empren antibiòtics, com β-lactàmics i quinolones, que són eliminats en forma inalterada per l'orina, on assoleixen concentracions generalment molt superiors a les dels cultius. Per tant, antibiòtics com l'amoxicil·lina i l'àcid pipemidic encara poden ser útils per al tractament de les infeccions urinàries de vies baixes, com les cistitis, però no es recomanen en el tractament de les infeccions urinàries de parènquima, com les pielonefritis, en les quals es recomana l'amoxicil·lina+àcid clavulànic, la cefalexina o la norfloxacina.

Altres bacteris gramnegatius, com *Proteus mirabilis* o *Klebsiella pneumoniae*, són menys freqüents en les bacteriúries extrahospitalàries. Les resistències a l'ampicil·lina són també elevades (més d'un 50% de les soques). En comparació de l'*E. coli*, les resistències a l'amoxicil·lina+àcid clavulànic i a les cefalosporines són més altes (prop d'un 20%) i les taxes de resistències a les quinolones són menors (<10%) (*Rev Clin Esp*, 197, 167-171, 1997).

Causes de la resistència als antibiòtics

Espanya és un dels primers consumidors mundials d'antibiòtics. Una recent publicació situava a Espanya, ja en els anys vuitanta, en primer lloc dels països estudiats, amb un consum d'unes 23 DDD per 1.000 habitants i dia, molt per davant del segon país consumidor, Austràlia, amb 16,5 DDD per 1.000 habitants i dia (*Drugs*, 57, 871-881, 1999). Aquest elevat consum s'ha relacionat amb l'augment de les resistències bacterianes [*Med Clin (Barc)*, 109, 264-270, 1997].

Els patrons de prescripció, de dispensació i d'ús

són la principal causa d'aquest consum elevat. Tot i que els antibiòtics poden ser molt útils per al tractament de les infeccions, no sempre s'utilitzen de manera adequada. Sovint s'empren en indicacions no justificades, com malalties viriques (infeccions de les vies respiratòries altes o gastroenteritis), o bé en indicacions adequades però amb dosificacions o durades de tractament incorrectes (*Lancet*, 354, 943-945, 1999). Diversos estudis indiquen que la proporció de prescripció d'antibiòtics inadequada és globalment molt elevada, i se situa en prop d'un 60% de totes les prescripcions (*But Soc Cat Med Fam*, 17, 6-10, 1999; *Rev Clin Esp*, 199, 59-65, 1999; *Enferm Infec Microbiol Clin*, 17, 292-299, 1999; *Breus AATM*, 3, 1-16, 1999). A més, la dispensació d'antibiòtics sense recepta i l'automedicació són freqüents. Un estudi transversal recent en sis oficines de farmàcia indicava que un 29% dels antibiòtics dispensats eren per automedicació i un 12,5% ho eren sense recepta (*Pharm Care Esp*, 1, 343-353, 1999). D'altra banda, en un altre estudi s'indica que un 61% dels pacients no acaba la tanda de tractament antibiòtic prescrita, generalment perquè han experimentat una millora simptomàtica [*Med Clin (Barc)*, 112, 731-733, 1999]. Les causes d'aquestes actituds es poden explicar per una educació insuficient dels prescriptors, dispensadors i dels pacients.

D'altra banda, l'abús de certs antibiòtics en veterinària també pot contribuir a l'aparició de resistències (*BMJ*, 317, 665-667, 1998; *Drugs*, 58, 589-607, 1999).

Conclusió

Les taxes de resistència dels bacteris als antibiòtics al nostre medi són de les més altes del món. Aquest augment de les resistències s'ha relacionat amb l'elevat consum d'antibiòtics al nostre medi. En l'àmbit de l'atenció primària cal anar molt en compte amb la prescripció d'antimicrobians d'ampli espectre, perquè pot afavorir l'aparició de resistències. Per fer front a aquest problema, s'hauria de potenciar una política d'antibiòtics que tingui en compte, junt amb les dades locals de sensibilitat dels diferents bacteris, els criteris de selecció i jerarquització d'ús, i que es basi en la selecció de l'antibiòtic adequat d'espectre antibacterià més reduït possible.

Per al tractament de la majoria de les infeccions respiratòries i urinàries a l'atenció primària, els antibiòtics d'espectre reduït, com les aminopenicil·lines, encara són una opció útil. Cal reservar els antibiòtics de més ampli espectre, com les associacions d'aminopenicil·lines amb inhibidors de les β-lactamases o les cefalosporines, per al tractament de les infeccions greus o refractàries a altres tractaments antibiòtics, per tal d'evitar l'augment de resistències. En la majoria dels casos, els macròlids només haurien de ser una alternativa en pacients al·lèrgics als β-lactàmics.