

Ponencia

Resistencia a la penicilina y la eritromicina de *Streptococcus pneumoniae* y *Streptococcus pyogenes* aislados de infección respiratoria adquirida en la comunidad en España en 1986-1999 y su relación con el consumo de betalactámicos y macrólidos

J.J. Granizo Martínez

Unidad de Epidemiología Clínica, Fundación Jiménez Díaz, Grupo Sanitario IDC, Madrid

INTRODUCCIÓN

El consumo de antimicrobianos ha sido invocado como causa de la aparición de resistencia en algunas especies. Sin embargo, esta afirmación simplifica una realidad mucho más compleja, pues no todas las especies bacterianas ni todos los antibióticos están afectados de igual forma.

Existen estudios *in vitro* que demuestran el diferente potencial de selección de clones resistentes de diversas familias de antibióticos y de cada molécula dentro de cada familia. También existen estudios que demuestran la asociación entre elevados consumos y altas resistencias en aislamientos nosocomiales, pero hasta el momento esta asociación ha sido difícil de demostrar en la comunidad, donde se producen la mayor cantidad de infecciones respiratorias y el mayor consumo de antibióticos, lo que en principio debería hacer más sencilla esta demostración.

Para aportar alguna información en este sentido, se ha diseñado un estudio observacional cuyos objetivos han sido:

- Medir el consumo de antibióticos en España entre 1986 y 1999.
- Medir la prevalencia de la resistencia a la penicilina y la eritromicina entre 1986 y 1999 en *Streptococcus pneumoniae* y *Streptococcus pyogenes*.
- Medir la asociación estadística entre consumo de antibióticos y resistencia a ellos.
- Medir la correlación entre la prevalencia de la resistencia a la eritromicina en ambas especies.

MATERIAL Y MÉTODOS

El consumo de antibióticos en la población de España se ha estimado usando los datos de IMS (Intercontinental Marketing Services Ibérica), que arrojan los resultados de una encuesta realizada en oficinas de farmacia, reflejando tanto

los consumos por prescripción pública como privada, así como las ventas sin receta que según algunas publicaciones son apreciables para algunos de estos fármacos.

Para cada molécula se han calculado las ventas en gramos de los grupos de antibióticos “penicilinas de reducido espectro”, “penicilinas de amplio espectro”, “macrólidos” y “asociaciones de antibióticos con otras moléculas”. Con los datos se han calculado DDD/1000 habitantes/día usando las poblaciones españolas de referencia (según el INE) y las DDE definidas por la OMS en su documento de Oslo (1995).

Las especies estudiadas fueron *S. pneumoniae* y *S. pyogenes* por ser las más frecuentemente implicadas en las infecciones respiratorias adquiridas en la comunidad y presentar patrones de resistencia, clínicos y ecológicos, diferentes.

Como indicadores de la resistencia se han utilizado dos antibióticos, la penicilina y la eritromicina, como representativos de la resistencia a los betalactámicos y los macrólidos, y por ser empleados de manera habitual y estándar a lo largo del periodo de tiempo estudiado.

El estudio de la evolución de las resistencias se realizó mediante metaanálisis de estudios observacionales publicados y seleccionados tras una búsqueda electrónica y manual. Se seleccionaron publicaciones con más de un 70% de aislamientos respiratorios, y con puntos de corte bien detallados (eritromicina: CMI ≥ 1 mg/l; penicilina: CMI = 0,12-1 mg/l para cepas intermedias y CMI ≥ 2 mg/l para cepas resistentes; se consideran aislamientos no sensibles aquellos con CMI $\geq 0,12$ mg/l). De esta manera, para cada especie y antibiótico se obtuvo un estimador puntual de resistencia para cada año calendario estudiado.

La asociación estadística entre consumo de antibióticos y resistencias se hizo en dos pasos: en primer lugar se calculó el coeficiente de correlación de Spearman entre la prevalencia de la resistencia y los consumos de antibióticos de las familias “penicilinas de reducido espectro”, “penicilinas de amplio espectro orales y parenterales”, “cefalosporinas orales y parenterales” y “macrólidos t.i.d., b.i.d. y o.d.” (según régimen de dosificación).

Los antibióticos que mostraron coeficientes de correlación significativos ($p < 0.05$) se incluyeron en un modelo de regresión lineal múltiple por pasos sucesivos con el fin de lograr un modelo predictivo con el mínimo número de variables.

Las correlaciones espaciales entre prevalencias de resistencia a la eritromicina en ambas especies se calcularon mediante el coeficiente de correlación de Spearman.

RESULTADOS

Los antibióticos más consumidos fueron aminopenicilinas, macrólidos, cefalosporinas y penicilinas de espectro reducido, por este orden. Todas las presentaciones parenterales presentan reducidos consumos.

Por familias se observa un gran consumo de amoxicilina, mucho mayor que lo referido por fuentes como la Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud, lo que podría deberse a la venta sin prescripción.

Entre los macrólidos se observa, en los últimos años, un gran aumento de los de dosificación en una o dos veces al día.

La resistencia a la penicilina en el neumococo (CMI $\geq 0,12$ mg/l) ascendió del 30% al 60%, linealmente. No hay resistencia a la penicilina en *S. pyogenes*. La resistencia a la eritromicina en el neumococo creció linealmente del 3% al 30%, y en *S. pyogenes* ascendió exponencialmente desde menos del 5% hasta el 30%.

El análisis multivariado en *S. pneumoniae* sugiere una correlación entre el consumo de aminopenicilinas y la no sensibilidad (CMI $\geq 0,12$ mg/l), consumo de cefalosporinas y alta resistencia a penicilina (CMI ≥ 2 mg/l), y consumo de macrólidos b.i.d. y o.d. y resistencia a la eritromicina. En *S. pyogenes* la resistencia a la eritromicina se asoció al consumo de macrólidos o.d. El porcentaje de variabilidad explicado por los modelos (r^2) ha sido superior al 65% en todos ellos.

Las correlaciones espaciales de resistencia a la eritromicina entre ambas especies fueron superiores a 0,65 en dos estudios consecutivos (SAUCE 1 y SAUCE 2, realizados en 1996-97 y 1998-99, respectivamente), a pesar de que presentan mecanismos de resistencia diferentes (constitutiva en el caso de *S. pneumoniae* y por bomba de flujo en *S. pyogenes*).

CONCLUSIONES

La lectura del análisis estadístico debe hacerse a la luz de los conocimientos de farmacodinamia y resistencia que poseemos. En resumen, debe considerarse:

- La coresistencia: la resistencia conjunta a la penicilina y la eritromicina en un mismo aislamiento se detecta desde mediados de la década de 1980. El uso de un antibiótico podría seleccionar resistencias a otro que no se ha utilizado. Este hecho será más importante para aquellos antibióticos que presenten mayor potencial de selección de resistencias.
- El potencial de selección de resistencias: de hecho, hay numerosos estudios *in vitro* que demuestran el mayor potencial de selección de resistencias de los macrólidos con respecto a los betalactámicos.
- La discrepancia entre resistencia clínica y microbiológica: la resistencia *in vitro* a la penicilina no se traduce en fracaso clínico en la neumonía, pero hay fracasos documentados con macrólidos.
- La coselección de resistencia: en ambas especies la resistencia a la eritromicina es muy alta, con elevadas correlaciones espaciales, pero no así a los betalactámicos, a pesar de los diferentes mecanismos de resistencia a los macrólidos, las diferencias en la patología producida y las diferencias ecológicas entre ambas especies.
- El efecto de clase: la resistencia al antibiótico indicador de la familia –penicilina y eritromicina –no se traduce por resistencia a todos los antibióticos de la familia de la misma forma en el caso de los betalactámicos, pero sí en los macrólidos.

Con todo ello en mente, nos encontramos que la irrupción de altas resistencias se asocia a la llegada al mercado de los macrólidos b.i.d., que por su elevado potencial de selección de clones resistentes (y coresistentes a la penicilina) son una posible causa de este aumento de la resistencia.

Las limitaciones de nuestro estudio derivan de su diseño ecológico, pues utiliza datos poblacionales y no individuales, por lo que carece de capacidad para establecer asociaciones causales válidas. Por otra parte, en el modelo estadístico no se han introducido algunas variables que podrían ser importantes como factores predictivos de la resistencia (aspectos sociales, asistenciales y epidemiológicos), pero a pesar de ello se han obtenido elevados valores de r^2 . Entre ellos destacaríamos la incidencia de infección neumocócica (desconocido), aspectos asistenciales (¿cómo podría afectar a la resistencia el consumo sin prescripción, o el no cumplimiento de los tratamientos pautados?) y, sin duda el más importante, el consumo de quinolonas.

En los momentos iniciales del periodo de tiempo estudiado, el consumo de quinolonas no era muy alto y las existentes, fundamentalmente ciprofloxacino, no tienen una gran actividad antineumocócica, por lo que no deberían tener un impacto directo en la resistencia. Sin embargo, esta situación está cambiando en los últimos años, con las nuevas quinolonas de gran actividad *in vitro* contra *S. pneumoniae*.