

Antimicrobianos en Atención Primaria. Una visión global

P O N E N C I A S

Escenario e identificación de problemas	91
<i>M.A. Ripoll</i> Centro de Salud Ávila Rural, Ávila	
Estado actual de la resistencia a antibióticos en tres de las principales especies causantes de infección en Atención Primaria	95
<i>J.I. Alós</i> Servicio de Microbiología, Hospital de Móstoles, Madrid	
Resistencias en Atención Primaria. Factores sociales	99
<i>D. Martínez Hernández</i> Dpto. Medicina Preventiva, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid	
Resistencias en Atención Primaria: medidas correctoras en microbiología	103
<i>J.R. Maestre Vera</i> Servicio de Microbiología, Hospital Central de la Defensa, Madrid	
Estrategias para superar las resistencias de patógenos respiratorios en Atención Primaria	108
<i>J.E. Martín Herrero, C. García Rey, M.J. Giménez Mestre y L. Aguilar Alfaro</i> Departamento Médico, GlaxoSmithKline, Madrid	
Antibióticos clásicos en Atención Primaria	115
<i>J.C. Galán</i> Servicio de Microbiología, Hospital Ramón y Cajal, Madrid	
Nuevos antibióticos en Atención Primaria	118
<i>J.P. Horcajada y J.A. Martínez</i> Servicio de Enfermedades Infecciosas, Institut Clínic d'Infeccions i Immunologia, Hospital Clínic Universitari, Barcelona	
¿Es posible el tratamiento etiológico en Atención Primaria?	123
<i>J.L. Cañada Merino</i> Centro de Salud de Algorta, Vizcaya	
Tratamiento empírico o tratamiento basado en la evidencia?	127
<i>J.E. García Sánchez, E. García Sánchez y M.J. Fresnadillo</i> Departamento de Microbiología, Hospital Universitario de Salamanca	
Consumo. Fuentes de información y unidades de medida	132
<i>A. Ruiz Bremón y M. Ruiz Tovar</i> Servicio de Comunicaciones y Documentación, Agencia Antidroga, Comunidad de Madrid	

Ponencia

Escenario e identificación de problemas

M.A. Ripoll

Centro de Salud Ávila Rural, C/ Marqués de Sto. Domingo 11 B-1, 05001 Ávila

ESCENARIO EN QUE EJERCE EL MÉDICO DE ATENCIÓN PRIMARIA

El médico de Atención Primaria atiende a los individuos (Tabla 1) sin distinción de sexo, edad ni problema de salud que presenten, haciéndolo dentro del marco familiar y comunitario. Presta una atención integral y continuada, teniendo en cuenta los factores físicos, psíquicos y sociales. Los elementos que definen a la Atención Primaria son la accesibilidad, la continuidad, la longitudinalidad, la puerta de entrada del sistema sanitario, el manejo de la incertidumbre y el alto poder resolutivo.

Tabla 1. Escenario del médico de atención primaria.

- Características de la atención primaria: accesibilidad, continuidad, longitudinalidad, puerta de entrada, manejo de la incertidumbre, alto poder resolutivo.
- Trabajo en centros de salud.
- Participación en turnos de atención continuada/urgente.
- Retribución salarial (correcciones poblacionales e incentivos).
- Alta frecuentación.
- Tiempo de consulta medio de 6-7 minutos.
- Satisfacción de los usuarios.

El médico de Atención Primaria habitualmente desarrolla su trabajo en un centro de salud, junto a otros compañeros, teniendo asignada una determinada población. Además de su horario normal, suele participar en los turnos de guardia/atención continuada. Normalmente es el primer contacto de la población con el sistema sanitario, aunque ésta también puede acceder libremente a los distintos servicios de urgencia o atención continuada, así como demandar atención domiciliaria o acudir a la medicina privada (a veces más accesible, autónoma, resolutiva y complaciente). El médico de Atención Primaria, en el sistema público, tiene una

retribución salarial con una pequeña corrección poblacional y ocasionalmente una pequeña incentivación por objetivos (en la cual influye el gasto farmacéutico y algunos indicadores de calidad de éste, incluyendo los antibióticos).

En el antiguo INSALUD, la media de consultas por médico general, o de familia, y día es de 37 (pediatras, 24), con una frecuentación de casi siete consultas por habitante y año. El tiempo medio por consulta se sitúa en torno a los 6-7 minutos. En general, más del 90% de los usuarios se sintieron satisfechos con la atención recibida. La percepción de la satisfacción de los usuarios por parte de los profesionales quizá no es tan elevada. La satisfacción profesional de los médicos es variable, refiriendo normalmente exceso de trabajo y falta de tiempo por visita, no siendo infrecuente, por unos u otros motivos, el efecto conocido como "médico quemado".

INFLUENCIAS A LA HORA DE PRESCRIBIR

A la hora de prescribir un medicamento a un paciente existen múltiples factores que influyen en el médico (Tabla 2), además del cuadro clínico que presenta. Entre ellos podemos considerar: a) formación pregrado, postgrado y continuada del

Tabla 2. Factores que influyen en la prescripción.

- Formación, actitud y hábitos del médico.
- Paciente y su entorno.
- Administración sanitaria.
- Industria farmacéutica.
- Farmacéutico.

médico; b) actitud, tolerancia a la incertidumbre, estado de ánimo, personalidad y hábitos adquiridos; c) industria farmacéutica; d) administración sanitaria; e) farmacéutico y f) factores relacionados con el paciente y su entorno. La existencia de guías y recomendaciones de actuación sirve de referencia, pero a menudo existe falta de consenso, no se conocen, no se aceptan o no se siguen sus recomendaciones.

La actual sociedad del bienestar conlleva, en el paciente

te y la sociedad, una intolerancia al malestar, urgencia por ponerse bien cuanto antes, falta de resignación ante la adversidad y la enfermedad, y con frecuencia el requerimiento de todos los recursos posibles para mejorar el estado de salud a la mayor brevedad posible. Es en este marco donde con frecuencia se demandan o prescriben antibióticos ante situaciones que no los precisan o existen dudas sobre su utilidad, “por si acaso” o porque “más vale pasarse de más que de menos”, sobre todo si no se perciben riesgos personales e inmediatos con su uso.

ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y PRESCRIPCIÓN DE ANTIBIÓTICOS EN LA CONSULTA DE ATENCIÓN PRIMARIA

Las enfermedades infecciosas son el principal motivo de consulta por enfermedad en Atención Primaria, sobre todo las de vías respiratorias altas. Con frecuencia existe incertidumbre respecto a su catalogación diagnóstica, etiología probable, resistencias bacterianas esperables y expectativas del paciente.

La forma de presentación de los pacientes con una infección de vías respiratorias altas es muy variable: “Venía para ver si me manda algo para el catarro”, “Ya ve, que tengo uno que no me tengo”, “Uy, estoy mas mala que mala, como siga así me va a dar algo”, “Ya ve, con el andancio”, “Venía a ver si me receta esto que empecé a tomar anteayer para la garganta y se me ha acabado” o “A ver si me receta algo más fuerte” o “... y no mejoro”, “Venía para que me dé un justificante o la baja porque no he podido ir al trabajo”, “Esta noche casi tenemos que ir a urgencias, porque pensé que me iba a dar algo, si viera qué manera de toser, es que me ahogaba toda”... Otras veces se describen perfectamente los distintos síntomas y signos de las infecciones más frecuentes: fiebre, dolor (de garganta, oídos, facial, bucodental, al orinar), obstrucción nasal, rinorrea, tos, expectoración y su aspecto, malestar general, astenia, artromialgias, dificultad respiratoria, sibilancias, flemón dentario, polaquiuria, tenesmo, diarrea, etc. Hay personas que con frecuencia manifiestan de una u otra forma el deseo de recibir antibióticos. Con mucha menos frecuencia los rechazan.

Al margen del diagnóstico y de la sospecha de etiología bacteriana, son factores que contribuyen a la prescripción de antibióticos: a) la expectativa del paciente de recibirlos (o la percepción de dicha expectativa por parte del médico); b) cuando ya se ha iniciado la toma de antibiótico antes de la consulta; c) las consultas en horario de urgencia o previamente a disponer de consultas ordinarias (por ejemplo antes de días festivos); d) las consultas sucesivas por problemas infecciosos no tratados previamente con antibióticos que no mejoran o empeoran; e) la lejanía o dificultad de acceso a los servicios sanitarios; f) la experiencia negativa reciente respecto a la evolución de algún paciente con enfermedad infecciosa al que no se prescribió antibióticos; g) publicidad reciente de antibióticos; h) proyectos más o menos importantes a corto plazo; y j) percepción o temor de gravedad o riesgo por parte del paciente (Tabla 3).

El médico de Atención Primaria tiene una actitud de familiaridad, confianza y seguridad con los antibióticos (con la excepción quizá del riesgo de alergia), junto a la percepción de eficacia, al igual que ocurre en la población (1, 2).

En la práctica diaria, la situación problemática más frecuente con que nos enfrentamos en lo que respecta a infecciones y uso de antimicrobianos (aparte de la incertidumbre), es la consulta repetida por infecciones de vías respiratorias altas que no mejoran en unos días con tratamiento sintomático (“pues que no se me pasa”, “con esta tos no puedo seguir”). Luego están los pacientes “difíciles”, aque-

Tabla 3. Factores que aumentan la probabilidad de prescribir antibióticos en casos de incertidumbre.

- Expectativa del paciente de recibirlos (o su percepción por el médico).
- Inicio de tratamiento antibiótico previo a la consulta.
- Consultas fuera de horario normal y en días antes de festivos.
- Consulta sucesiva por no mejoría.
- Dificultades de acceso a la atención sanitaria.
- Experiencia negativa reciente por no prescripción de antibióticos.
- Publicidad reciente de antibióticos.
- Proyectos del paciente a corto plazo.
- Percepción o temor de gravedad o riesgo por parte del paciente.

Tabla 4. Problemas con el uso de antimicrobianos en Atención Primaria.

- Elevado consumo.
- Resistencias bacterianas (y escasa sensibilidad de los médicos).
- Sociedad del bienestar (intolerancia al malestar, urgencia por recuperarse).
- Elevada expectativa del paciente de recibir antibióticos.
- Actitud defensiva o complaciente del médico.
- Incertidumbre diagnóstico-etiológica ante muchas infecciones.
- "Perversiones" administrativas.
- Excesiva promoción de antibióticos.
- Elevado almacenamiento de antibióticos.
- Automedicación.
- Incumplimiento terapéutico.
- Información insuficiente al paciente.
- Falta de homogeneidad y coordinación entre sanitarios.
- Falta de respuesta al tratamiento.

llos con frecuentes reagudizaciones de EPOC, infecciones y comorbilidad, infecciones urinarias de repetición y mala respuesta al tratamiento, etc. Ante situaciones difíciles, el médico de Atención Primaria siempre tiene la posibilidad de derivación del paciente, bien porque la situación clínica lo requiera o porque el paciente exprese su deseo.

Aunque en España se ha observado un uso excesivo de antimicrobianos en Atención Primaria, el perfil de prescripción en los casos en que sí son necesarios es relativamente bueno y acorde a lo recomendado en las guías terapéuticas (3).

PROBLEMAS CON EL USO DE ANTIMICROBIANOS EN ATENCIÓN PRIMARIA

Los principales problemas relacionados con el uso de antimicrobianos en Atención Primaria (Tabla 4), aunque afectan de forma desigual a profesionales y pacientes, son:

- Elevado consumo (4, 5), principalmente por su utilización inadecuada en infecciones respiratorias leves o moderadas de presumible origen viral (6).
- Elevadas resistencias bacterianas de patógenos habitualmente extrahospitalarios (7).
- Escasa sensibilidad de los médicos respecto a las resistencias bacterianas, que puede atribuirse a la existencia de nuevos fármacos efectivos en Atención Primaria, buena respuesta de la mayoría de las infecciones comunitarias (con uno u otro antibiótico o sin ellos), posibilidad de derivación, desconfianza relativa respecto a que el énfasis en las resistencias tenga como objeto la mayor penetración en el mercado de nuevos antimicrobianos y confianza en que la industria será capaz de comercializar nuevos antibióticos activos frente a los microorganismos resistentes (8).
- Sociedad del bienestar, que con frecuencia exige la utilización de todo el arsenal sanitario posible para restablecer de forma inmediata el estado de salud.
- Elevada expectativa de recibir antibióticos por parte de los pacientes (2, 10).
- Frecuente actitud de defensa o complacencia y anticipación del médico en la prescripción de antibióticos (y ocasionalmente de "castigo").
- Incertidumbre diagnóstica y etiológica de muchas de las infecciones que atendemos.
- Insuficientes medidas por parte de la administración sanitaria para un mejor uso de los antimicrobianos, además de algunas perversiones en la valoración de la calidad de prescripción de los médicos (fármacos UTB frente a UTA, orientación al gasto, antibióticos de "reserva", etc.).
- Excesiva promoción de antibióticos, tendente a inducir su prescripción incluso en casos en que no son necesarios.
- Elevada presencia de antibióticos almacenados en los hogares españoles (más del 40% en general y del 60% en los hogares con niños), que habitualmente proceden del incumplimiento terapéutico previo y son el inicio de la automedicación, cerrando el círculo vicioso de incumplimiento, almacenamiento y automedicación (11).
- Elevada automedicación de la población (en torno al 30%), con la permisividad de la administración, médicos y farmacéuticos (11).
- Elevado incumplimiento terapéutico, relacionado principalmente con la mejoría sintomática y la incomodidad posológica (mayor duración y número de tomas al día) (12).
- Información insuficiente por parte del médico cuando prescribe antibióticos respecto a la pauta terapéutica y la conveniencia de cumplirla adecuadamente, la posible evolución del cuadro clínico y los motivos para volver a consultar (2).

- Falta de homogeneidad y coordinación entre sanitarios, que genera discrepancias y comportamientos distintos ante un mismo paciente, con todo lo que conlleva (por ejemplo, a un paciente se le dice que no se le prescribe un antibiótico y lo compra sin problemas en la farmacia, o acude posteriormente a otro médico o a urgencias y sí se le prescribe). Insuficiente conocimiento, aceptación o cumplimiento de las recomendaciones científicas (y a veces falta de consenso en ellas).
- Falta de respuesta al tratamiento antibiótico, lo que suele asociarse a comorbilidad.

A pesar de estos problemas, en los últimos años se observa una tendencia hacia un menor y mejor uso de los antimicrobianos en Atención Primaria, que constituyen un elemento fundamental en el arsenal terapéutico de que disponemos y contribuyen de forma muy importante a mantener y restablecer la salud de la población que atendemos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Branthwaite, A.R., Pechère, J.C., Pan-European Survey of Patients. *Attitudes to antibiotics and use*. J Int Med Res 1996; 24: 229-238.
2. Ripoll, M.A., Pérez-Gorricho, B., Rodicio, L. por el Grupo PACE. *Conocimiento, actitud y experiencia de la población española respecto a los antibióticos*. Rev Esp Quimioterap 2001; 14: 254-263.
3. Ripoll, M.A., Orero, A., Prieto, J. en representación del Grupo URANO. *Etiología y tratamiento de elección de las infecciones respiratorias en atención primaria. Opinión de los médicos*. Aten Primaria 1999; 23: 296-300.
4. Cars, O., Mölsted, S., Melander, A. *Variation in antibiotic use in the European Union*. Lancet 2001; 357: 1851-1853.
5. Ruiz, A., Ruiz, M., Pérez, B., Díaz, P., López, R. *Non-hospital consumption of antibiotics in Spain: 1987-1997*. J Antimicrob Chemoter 2000; 45: 395-400.
6. Saturno, P.J., Gomáriz, J., Santiago, M.C., Díaz, J.J. *Prescripción inadecuada de antibióticos en el resfriado común: ¿es posible mejorar?* Aten Primaria 1999; 24: 59-65.
7. Oteo, J., Alós, J.I., Gómez-Garcés, J.L. *Sensibilidad in vitro actual de los patógenos respiratorios bacterianos más frecuentes: implicaciones clínicas*. Med Clin (Barc) 2001; 116: 541-549.
8. Ripoll, M.A. *Resistencias bacterianas ¿somos sensibles los médicos generales/de familia?* Med Clin (Barc); 1998; 111: 716-717.
9. Ripoll, M.A., Orero, A., Prieto, J. *Resistencias bacterianas. Opinión de los médicos de atención primaria españoles*. Medicina General 2000; 25: 539-545
10. Britten, N., Ukoumunne, O. *The influence of patients hopes of receiving a prescription on doctors perceptions and the decision to prescribe: A questionnaire survey*. BMJ 1997; 315: 1506-1510.
11. García-Rodríguez, J.A., Gomis, M.A., González, J. y cols. (Grupo URANO). *Automedicación y almacenaje de antibióticos*. Doyma, Barcelona 1999.
12. García-Rodríguez, J.A., Gomis, M., González, J. y cols. (Grupo URANO). *Cumplimiento e incumplimiento terapéutico en el tratamiento antibiótico*. Doyma, Barcelona 1997.

Ponencia

Estado actual de la resistencia a antibióticos en tres de las principales especies causantes de infección en Atención Primaria

J.I. Alós

Servicio de Microbiología, Hospital de Móstoles, C/ Río Júcar s/n, 28935 Móstoles (Madrid)

INTRODUCCIÓN

Cuando en los años 1940 se introdujo la penicilina en la práctica clínica, la mayoría de los neumococos se inhibían a concentraciones de 0,008 mg/l. Al finalizar el año 2002, aproximadamente la mitad de las cepas que aislamos en España necesitan al menos 0,1 mg/l para inhibirse y cerca del 25% más de 1 mg/l. En otras palabras, hoy existen neumococos que requieren, para ser inhibidos, de 200 a 800 veces más penicilina G que otros, minoritarios ahora, que fueron mayoritarios hace años. Cuando en 1985 se comercializó norfloxacin en España, casi el 100% de los aislamientos urinarios de *Escherichia coli* eran sensibles; sólo 17 años después, entre un 10% y un 20% son resistentes.

Los cambios en la sensibilidad antibiótica de las bacterias causantes de infección en humanos condicionan únicamente el resultado de la terapia atribuible al antibiótico. Su conocimiento debe llevar a plantear la modificación de tratamientos empíricos tradicionales, no sólo para aumentar significativamente las curaciones atribuibles al antibiótico sino también para evitar la selección de bacterias cada vez más resistentes, que serán la causa de las infecciones del futuro.

En este trabajo se revisa el estado actual de la resistencia a antibióticos de tres especies escogidas por su importante implicación en las infecciones atendidas en atención primaria.

STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE

S. pneumoniae es el principal agente bacteriano causante de infecciones de vías respiratorias, incluyendo otitis, sinusitis y neumonías, y tras *Haemophilus influenzae* de reagudizaciones de bronquitis crónica.

Es importante destacar cómo la incidencia de los diferentes patrones de resistencia antibiótica en esta especie varía en función de distintos factores, como la edad (más resistencia en niños que en adultos) (1), la muestra de que se aísla (más resistencia en muestras de otitis media, de esputo de bronquíticos crónicos y de exudados conjuntivales que en muestras de sangre o LCR) (2, 3) y el origen geográfico del aislamiento (4).

España, junto con Francia y Hungría, se encuentra a la cabeza en Europa en tanto por ciento de aislamientos de neumococo con sensibilidad disminuida a la penicilina, mientras que el Reino Unido, Holanda, Alemania, Bélgica, Italia y los países del norte de Europa presentan cifras claramente inferiores (5, 6). En 1684 aislamientos de toda España, recogidos

entre 1998 y 1999, se encontró que más del 50% tenía sensibilidad disminuida a la penicilina (resistentes e intermedias), con un 22% de aislamientos resistentes (2). Se observa un importante incremento si se compara con los resultados obtenidos con cepas de años previos en trabajos realizados en España por Fenoll y cols. (7, 8). Esta tendencia al alza parece confirmarse en un estudio realizado por el Grupo de Estudio de Infección en Atención Primaria de la SEIMC (IAP-SEIMC), con 300 cepas aisladas en 1999-2000 en la Comunidad de Madrid, donde se objetivó un porcentaje global de cepas con sensibilidad disminuida del 65,6%, con un 40,6% de cepas resistentes (9).

Las cepas con reducción de sensibilidad a la penicilina experimentan un aumento significativo de las CMI de todos los betalactámicos, pudiéndose afirmar *grosso modo* que este incremento es directamente proporcional al experimentado por la penicilina. Por ejemplo, la amoxicilina presenta unas CMI₅₀ y CMI₉₀ una dilución inferior a la penicilina, la cefotaxima dos diluciones inferiores, el cefaclor y la cefixima al menos tres diluciones superiores y la cefuroxima una CMI₅₀ igual y una CMI₉₀ una dilución superior (9). De los betalactámicos orales, los que mejor actividad tienen son amoxicilina (más del 90% de las cepas son sensibles) y amoxicilina-ácido clavulánico; entre las cefalosporinas orales comercializadas las de mejor actividad *in vitro* son cefpodoxima y cefuroxima, y las de peor cefixima, cefaclor y ceftibuteno.

Con respecto a la resistencia a los macrólidos, el incremento experimentado en los últimos años también ha sido importante, pasando del 10% a la eritromicina en 1989 (7) al 33% a 36% en los años 1996-2000 (2, 9). Esta resistencia está además claramente relacionada con la disminución de la sensibilidad a la penicilina: 5% a 15% de resistencia entre las cepas sensibles a la penicilina, 47% a 51% entre las intermedias y 48% a 52% entre las resistentes (2, 9). En España, el fenotipo de resistencia a los macrólidos encontrado con más frecuencia es el MLS_B constitutivo, codificado por genes *erm*, que confiere resistencia de alto grado a todos los macrólidos y las lincosamidas. El fenotipo M, codificado por genes *mef*, confiere resistencia de bajo grado a los macrólidos de 14 y 15 átomos y sensibilidad a los de 16 átomos y a las lincosamidas; es muy infrecuente en Europa (2, 5, 6), al contrario de lo que ocurre en América del Norte (10). Sin embargo, es posible que se esté produciendo un aumento progresivo de cepas que expresan el fenotipo M de resistencia; se ha objetivado hasta en un 6,1% de aislamientos recientes en Madrid (9).

Las últimas fluoroquinolonas comercializadas (moxifloxacino y levofloxacino) tienen muy buena actividad *in vitro* frente a *S. pneumoniae*, especialmente moxifloxacino. En nuestra experiencia, sólo una cepa de las 300 probadas fue resistente a levofloxacino y moxifloxacino (9). No obstante, la resistencia a las fluoroquinolonas se ha descrito en estudios recientes (11, 12), evidenciándose un aumento sobre años anteriores y encontrando además, en algunos de ellos, asociación con resistencia a la penicilina y los macrólidos (12).

STREPTOCOCCUS PYOGENES

S. pyogenes es la causa bacteriana más frecuente de faringitis, estando también implicado en diversas afecciones cutáneas y en ocasiones en enfermedades invasivas graves.

Uno de los misterios de la microbiología clínica actual es la total sensibilidad que esta especie mantiene a la penicilina, a pesar del gran uso que se ha hecho de los antibióticos betalactámicos. No se ha descrito ninguna cepa resistente y las CMI de la penicilina G no han variado significativamente en los últimos 80 años (13). *S. pyogenes* también se mantiene sensible al resto de los antibióticos betalactámicos, aunque la mayoría, y principalmente las cefalosporinas orales, presentan CMI más altas que la penicilina (14).

Hasta principios de los años 1990 la resistencia a la eritromicina en *S. pyogenes* era anecdótica, pero en los últimos años ha aumentado extraordinariamente en distintas partes del mundo, incluyendo España (2, 14-18). En dos estudios multicéntricos nacionales realizados en España se ha encontrado un 27% y un 23% de cepas resistentes a la eritromicina (14, 18). Sin embargo, este problema no afecta de la misma manera a todos los macrólidos; mientras que algunos como azitromicina y claritromicina presentan cifras de resistencia semejantes a la eritromicina, otros, los de 16 átomos, como miocamicina, se mantienen por debajo del 3% de resistencia. Esto se explica porque en la gran mayoría de los aislamientos se encontraba el gen *mef*, que confiere el fenotipo M de resistencia. En España la mayoría de los aislamientos resistentes a la eritromicina presentan el fenotipo M de resistencia a los macrólidos (2, 14, 16-18).

ESCHERICHIA COLI

En Atención Primaria *E. coli* causa entre el 75% y el 85% de las infecciones de vías urinarias no complicadas y entre el 60% y el 75% de las complicadas. Actualmente más de la mitad de los aislamientos son resistentes a ampicilina y amoxi-

cilina, y cerca de un tercio a la asociación trimetoprima-sulfametoxazol. Existe una baja frecuencia de resistencia a las cefalosporinas orales de primera y segunda generación (5% a 15%), a amoxicilina-ácido clavulánico (10% a 15%) y a nitrofurantoína (<8%), y una muy baja frecuencia a fosfomicina (<3%) y a las cefalosporinas orales de tercera generación como cefixima (<3%) (19, 20).

La resistencia global al ácido nalidíxico es del 20% al 30% y a las fluoroquinolonas del 10% al 20%, habiéndose incrementado significativamente en los últimos años (20, 21). Sin embargo, es muy probable que estos datos estén sesgados, ya que los laboratorios de microbiología no reciben muchas muestras de orina de infecciones urinarias no complicadas (se tratan de forma empírica y en general evolucionan bien), pero sí reciben un tanto por ciento importante de muestras de orina de infecciones recurrentes y complicadas, en las que se aíslan las bacterias más resistentes. En un estudio reciente (22) se encontró que en Urgencias de un hospital español donde se solicitaba urinocultivo ante toda sospecha de infección urinaria, el porcentaje de resistencia de *E. coli* a norfloxacin y ciprofloxacino era del 13% y al ácido nalidíxico del 16,3%. Cuando se analizaban individualmente los episodios se constataba que en las infecciones complicadas la resistencia a las fluoroquinolonas era del 21,6% y al ácido nalidíxico del 24,3%, mientras que en las infecciones no complicadas era del 0% y el 4,1%, respectivamente; estas diferencias eran estadísticamente significativas. Éste y otros trabajos publicados (23) hacen pensar en que es necesario hacer un análisis crítico de los patrones de sensibilidad de los uropatógenos obtenidos en los laboratorios de microbiología clínica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Thornsberry, C., Ogilvie, P.T., Holley Jr., H.P., Sahn, D.F. *Survey of susceptibilities of Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae and Moraxella catarrhalis isolates to 26 antimicrobial agents: A prospective U.S. study.* J Antimicrob Chemother 1999; 43: 2612-2623.
2. Pérez-Trallero, E., Fernández-Mazarrasa, C., García-Rey, C. y cols. *Antimicrobial susceptibilities of 1684 Streptococcus pneumoniae and 2039 Streptococcus pyogenes isolates and their ecological relationships: Results of a 1-year (1998-1999) multicenter surveillance study in Spain.* Antimicrob Agents Chemother 2001; 45: 3334-3340.
3. Canet, J.J., Juan, N., Xercavins, M., Freixas, N., Garau, J. *Hospital-acquired pneumococcal bacteremia.* Clin Infect Dis 2002; 35: 697-702.
4. García-Rey, C., Aguilar, L., Baquero, F., Casal, J., Dal-Ré, R. *Importance of local variations in antibiotic consumption and geographical differences of erythromycin and penicillin resistance in Streptococcus pneumoniae.* J Clin Microbiol 2002; 40: 159-164.
5. Felmingham, D.M., Gruneberg, R.N. *The Alexander Project 1996-1997: Latest susceptibility data from this international study of bacterial pathogens from community-acquired lower respiratory tract infections.* J Antimicrob Chemother 2000; 45: 191-203.
6. Schmitz, F.J., Verhoef, J., Fluit, A.C., and the SENTRY participants group. *Comparative activity of 27 antimicrobial compounds against 698 Streptococcus pneumoniae isolates originating from 20 European University Hospitals.* Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1999; 18: 450-453.
7. Fenoll, A., Martín-Bourgon, C., Muñoz, R., Vicioso, D., Casal, J. *Serotype distribution and antimicrobial resistance of Streptococcus pneumoniae isolates causing systemic infections in Spain, 1979-1989.* Rev Infect Dis 1991; 13: 56-60.
8. Fenoll, A., Jado, I., Vicioso, D., Pérez, A., Casal, J. *Evolution of Streptococcus pneumoniae serotypes and antibiotic resistance in Spain: Update (1990-1996).* J Clin Microbiol 1998; 36: 3447-3454.
9. Oteo, J., Alós, J.I., Gómez-Garcés, J.L. *Antimicrobial resistance of Streptococcus pneumoniae in 1999-2000 in Madrid (Spain): Multicenter surveillance study.* J Antimicrob Chemother 2001; 47: 215-218.
10. Thornsberry, C., Ogilvie, P.T., Holley Jr., H.P., Sahn, D.F. *Survey of susceptibilities of Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae and Moraxella catarrhalis isolates to 26 antimicrobial agents: A prospective U.S. study.* J Antimicrob Chemother 1999; 43: 2612-2623.
11. Davidson, R., Cavalcanti, R., Brunton, J.L. y cols. *Resistance to levofloxacin and failure of treatment of pneumococcal pneumonia.* N Engl J Med 2002; 346: 747-750.
12. Liñares, J., de la Campa, A.G., Pallares, R. *Fluoroquinolone resistance in Streptococcus pneumoniae.* N Engl J Med 1999; 341: 1546-1547.
13. Macris, M.H., Hartman, N., Murray, B. y cols. *Studies of the continuing susceptibility of group A streptococcal strains to penicillin during eight decades.* Pediatr Infect Dis J 1998; 17: 377-381.
14. Baquero, F., García-Rodríguez, J.A., García de Lomas, J., Aguilar, L. and Spanish Surveillance Group for Respiratory Pathogens. *Antimicrobial resistance of 914 beta-hemolytic streptococci isolated from pharyngeal swabs in Spain: Results of a 1-year (1996-1997) multicenter surveillance study.* Antimicrob Agents Chemother 1999; 43: 178-180.
15. Seppälä, H., Klaukka, T., Lehtonen, R., Nenonen, E., the Finnish Study Group for Antimicrobial Resistance, Huovinen P. *Outpatient use of erythromycin: Link to increased erythromycin resistance in group A streptococci.* Clin Infect Dis 1995; 21: 1378-1385.
16. Orden, B., Pérez-Trallero, E., Montes, M., Martínez, R. *Erythromycin resistance of Streptococcus pyogenes in Madrid.* Pediatr Infect Dis J 1998; 17: 470-473.
17. Pérez-Trallero, E., Urbieta, M., Montes, M., Ayestaran, I., Marimon, J.M. *Emergence of Streptococcus pyogenes strains resistant to erythromycin in Gipuzcoa, Spain.* Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1998; 17: 25-31.

18. Alós, J.I., Aracil, B., Oteo, J., Torres, C., Gómez-Garcés, J.L., the Spanish Group for the Study of Infection in the Primary Health Care Setting. *High prevalence of erythromycin-resistant, clindamycin/miocomycin-susceptible (M phenotype) Streptococcus pyogenes: Results of a Spanish multicentre study in 1998.* J Antimicrob Chemother 2000; 45: 605-609.
19. Garau, M., Latorre, A., Alonso-Sanz, M. *Fosfomicina: un antibiótico infravalorado en infecciones urinarias por Escherichia coli.* Enferm Infecc Microbiol Clin 2001; 19: 462-466.
20. Alós Cortés, J.I., Balas Fuertes, D., Gómez Garcés, J.L., Grupo de Estudio de Infección en Atención Primaria. *Prevalencia de susceptibilidad a quinolonas y otros antibióticos en microorganismos aislados de bacteriurias extrahospitalarias de Madrid en 1995.* Rev Clin Esp 1997; 197: 167-171.
21. Pérez-Trallero, E., Urbieto, M., Jimenez, D., García-Arenzana, J.M., Cilla, G. *Ten-year survey of quinolone resistance in Escherichia coli causing urinary tract infections.* Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1993; 12: 349-351.
22. Oteo, J., Aracil, B., Hoyo, J.F., Perianes, J., Gómez-Garcés, J.L., Alós, J.I. *Do the quinolones still constitute a valid empiric therapy for community-acquired urinary tract infections in Spain?* Clin Microbiol Infect 1999; 5: 654-656.
23. Baerheim, A., Digranes, A., Hunskaar, S. *Are resistance patterns in uropathogens published by microbiological laboratories valid for general practice?* APMIS 1999; 107: 676-680.

Ponencia

Resistencias en Atención Primaria. Factores sociales

D. Martínez Hernández

Dpto. Medicina Preventiva, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid

INTRODUCCIÓN

Los antimicrobianos son, tras los analgésicos, los medicamentos más usados. Casi el 90% de la población española toma antibióticos al menos una vez al año, y el 80% de los médicos recetan uno o más antibióticos al día, de los que el 90% lo hacen en Atención Primaria. El 50% de los farmacéuticos recomiendan o atienden diariamente una o más peticiones en este sentido.

La concepción que tienen los pacientes de los antimicrobianos es la de un medicamento milagroso, paradigma de la posibilidad de curar, cosa cierta en muchas de sus aplicaciones. Además se perciben como medicamentos inocuos en el caso de ser mal usados, ya que “o te curan o no te hacen nada”. El estudio de Branthwaite y Pèchere reveló una actitud más confiada y pragmática de los españoles hacia los antibióticos que en el resto de los ciudadanos de la Comunidad Europea. Los pacientes desconocen la trascendencia que sobre la comunidad tienen todos y cada uno de los tratamientos con antimicrobianos.

En el ámbito extrahospitalario los usuarios españoles participan activamente en la utilización de antibióticos:

- Como responsables finales de la administración de los tratamientos prescritos por los médicos.
- Demandando prescripciones a los propios médicos.
- Adquiriendo directamente este tipo de fármacos en la farmacia, a pesar de ser ilegal su distribución sin receta médica.
- Almacenando envases de antimicrobianos en los domicilios, que facilitan la automedicación.
- Recomendando tratamientos a amigos, familiares, etc.

Se han publicado estudios de gran interés acerca del consumo de antimicrobianos, como el URANO o el PACE. En el presente trabajo vamos a presentar los resultados del “Estudio sobre el consumo de antibióticos en España. Análisis de las actitudes, comportamientos y creencias de los usuarios”, realizado a finales de 1991 por el Ministerio de Sanidad, el Consejo General de Colegios Médicos, el Consejo General de Colegios Farmacéuticos y Farmaindustria.

ESTUDIO SOBRE EL CONSUMO DE ANTIBIÓTICOS EN ESPAÑA. ANÁLISIS DE LAS ACTITUDES, COMPORTAMIENTOS Y CREENCIAS DE LOS USUARIOS

Es un estudio transversal, descriptivo, a través de entrevista telefónica mediante cuestionario estructurado. Las limitaciones que presentan este tipo de estudios incluyen el hecho de que sólo pueden participar sujetos que vivan en hogares con telé-

fono, menor capacidad de información que la entrevista personal, mayor riesgo de que el entrevistado responda más lo que piensa o lo que cree que está esperando el entrevistador que lo que realmente ha hecho, entre otras. Sin embargo, nos permiten analizar tendencias y comportamientos generales, con los cuales podemos sacar conclusiones frente a otros proyectos similares previos, como URANO y PACE.

El estudio se realizó durante el mes de diciembre de 2001, pudiendo estar afectados los resultados por la influencia que este periodo estacional tiene sobre las infecciones de vías respiratorias altas y la relación que éstas tienen con el consumo de antimicrobianos.

El cálculo del tamaño muestral arrojó un valor de $n = 2000$ entrevistas. La muestra se distribuyó con criterios de proporcionalidad a la población de cada Comunidad Autónoma, buscándose la representabilidad por segmentos de población y sexo. El nivel de estudios se obtuvo a partir de las respuestas de los entrevistados seleccionados al azar con las premisas anteriores.

Al estar diseñado el estudio para su representación nacional, las muestras de algunas Comunidades (Andalucía, Cataluña, Madrid y Comunidad Valenciana, y en menor medida Galicia, Castilla-León y País Vasco) permiten hacer comparaciones y observar tendencias, siendo muy difícil hacer lo mismo en otras comunidades, como La Rioja, Cantabria, Navarra, Baleares, etc., que participan con un número reducido de entrevistas.

A pesar de haber tenido en cuenta el sesgo de memoria, se consideró idóneo el periodo de análisis del consumo circunscrito a los tres meses previos a la entrevista. Así mismo se registró el consumo de antimicrobianos en el momento de la entrevista. El estudio se orientó a la población adulta, excluyéndose los consumidores en edad pediátrica, es decir, los menores de 14 años, ya que el uso de antimicrobianos en pediatría tiene connotaciones especiales que requieren una aproximación diferente. Las entrevistas las realizó personal experimentado en estudios de investigación *ad hoc*, siguiendo un cuestionario estructurado y tratando de obtener respuesta a todas y cada una de las preguntas planteadas. Se llevó a cabo un estudio piloto para evaluar la calidad del cuestionario en los cien primeros casos (5%).

En el estudio de los resultados se analizó:

- 1) Consumo.
- 2) Automedicación.
- 3) Almacenamiento.
- 4) Abandono del tratamiento.
- 5) Información y grado de conocimiento.
- 6) Conducta a seguir en casos de gripe y resfriado común.

RESULTADOS

Consumo

Para obtener 2000 entrevistas a consumidores de antimicrobianos en los tres meses previos fueron necesarias 14.815 llamadas útiles, de donde se deduce que el 13,5% de las personas habían tomado algún antibiótico. Esta prevalencia del consumo fue algo mayor en Andalucía (15,4%) y Cataluña (15,2%), y algo menor en el País Vasco (9,0%), Castilla-León (11,1%) y Galicia (11,3%).

En cuanto a la edad, se observó un mayor consumo entre “personas jóvenes laboralmente activas”, de 31 a 40 años (21,2%) y de 21 a 30 (19,0%), frente a las “personas mayores”, de más de 60 años (9,2%) y de 51 a 60 (11,3%).

De las 2000 entrevistas, 386 (19,3%) continuaban el consumo en ese momento, lo que representa que 26 de cada mil habitantes consumían antimicrobianos.

El mayor conocimiento y recuerdo de ciertas penicilinas semisintéticas puede estar induciendo la mayor presencia de este subgrupo terapéutico, especialmente de amoxicilina, debido a la alta incidencia y prevalencia de la patología respiratoria de vías altas, con una fuerte presencia de la patología viral, como gripe y resfriado común, durante el periodo estudiado, así como el fuerte arraigo de ciertas marcas.

En cuanto a la forma de presentación, las formas orales sólidas (cápsulas, tabletas, comprimidos, pastillas) suponen el 64,1%, con cierta mayor presencia de las cápsulas que del resto de formas de presentación sólidas. El resto de formas, incluidas las parenterales (2,0%), apenas tienen participación.

En cuanto a la duración de los tratamientos, las más frecuentes fueron de 7 días (34,6%) y 8 días (17,5%), seguidas a distancia por las de 5 días (9,0%) y las de 10 días (8,6%).

El diagnóstico del proceso para el que se consumieron los antimicrobianos fue faringoamigdalitis en el 32,3% de los casos, gripe en el 22,4% y resfriado común/catarro en el 13,9%.

Las infecciones de vías respiratorias altas representaron el 70,9% del total y todas las infecciones respiratorias (altas, bajas y pararespiratorias) el 82,4%.

La Rioja, Canarias, Galicia, Castilla-La Mancha, País Vasco y Murcia presentaron un mayor consumo para tratar la gripe, mientras que La Rioja, Aragón, Valencia, Asturias, Castilla-La Mancha, Extremadura y Cantabria fueron las comunidades en que los porcentajes de resfriado común/catarro fueron mayores.

Evaluación de la posible automedicación, del abandono y del almacenamiento

El incumplimiento/abandono supone el principal problema del uso de los antimicrobianos en la actualidad, al generar dosis sobrantes que se guardan para un uso posterior.

En la automedicación, la tasa de inicios de tratamientos por decisión propia fue del 10,9%, de los cuales en prácticamente 6 de cada 10 casos se produjo el comienzo del tratamiento por adquisición del antibiótico en la farmacia y en 4 de cada 10 a partir del botiquín casero.

Estudios recientes indican que la automedicación con antibióticos alcanza a uno de cada cuatro envases adquiridos. Asimismo, el estudio de la SEQ muestra tasas del 16% de automedicación directa y del 17% de adquisición en farmacias.

El menor comienzo del uso del antimicrobiano por iniciativa propia puede estar motivado por la reducción del consumo general habida en los últimos años y por las intensas campañas de racionalización del empleo de antibióticos que han venido desarrollándose por parte de distintos organismos, entidades y sociedades científicas. Por otro lado, ha sido muy escasa la automedicación indirecta por petición de recetas al médico (1%) en aquellos casos en que el comienzo del tratamiento se había producido tras la prescripción del médico. La principal razón aducida por los pacientes para iniciar la automedicación fue el “conocimiento” o “familiaridad” del tratamiento por una prescripción anterior del médico. Los segmentos de edad de 31 a 40 años y de 21 a 30 años suelen ser más proclives al inicio del tratamiento por cuenta propia, mientras que, por autonomías, la población de Madrid, Castilla-León, Asturias y Aragón parece ser más propensa a tomar iniciativas propias.

En cuanto al abandono de los tratamientos, los resultados del estudio también ponen de manifiesto una tasa más baja de lo que, en general, recoge la literatura científica. Sólo el 10,5% de las 1782 personas que habían iniciado el tratamiento por prescripción médica lo abandonaron antes de lo previsto. En tres de cada cuatro casos el principal argumento esgrimido fue la mejoría experimentada con el tratamiento, mientras que en el 13,4% de los casos el abandono se produjo debido al empeoramiento o a la aparición de efectos secundarios adversos. La tasa más baja de finalización del tratamiento antes de lo previsto se produjo en el País Vasco, mientras que Andalucía y Castilla-La Mancha mostraron la tasa más alta entre las comunidades de mayor población.

La mejoría también fue la razón principal (dos de cada tres casos) para finalizar el tratamiento entre los pacientes que iniciaron el tratamiento por cuenta propia. En el 23,3% de los casos la finalización se produjo por terminación del envase o porque se conocía la duración del tratamiento por ocasiones anteriores.

En cuanto a la existencia de envases de antibióticos en el botiquín casero, 936 de los 2000 entrevistados (46,8%) comentaron que les sobraron dosis en el envase al finalizar el tratamiento. De ellos, el 82,8% las guardó para otra ocasión, el 9,8% las tiró a la basura y sólo el 7,2% las llevó a la farmacia. En casi la mitad de los hogares españoles existe, al menos, un envase de antibiótico, y con bastante frecuencia dos o más.

Grado de conocimiento e información

El conocimiento permite elaborar un sistema de creencias y valores, que constituyen la base de nuestro comportamiento. El 85,4% considera que los antibióticos necesitan siempre la correspondiente prescripción médica para su adquisición en la farmacia, mientras que el 1,8% responde que nunca. El 12,7% responde que “algunas veces”, especialmente si el cuadro clínico es grave, o bien si la enfermedad no es bien conocida por el paciente y requiere la consulta médica. El 20,5% suele utilizar antibióticos para el resfriado común y la gripe, mientras que el 36,8% lo hace algunas veces. Sólo el 42,7% responde que nunca utiliza antibióticos en estos casos.

En el estudio paneuropeo de Brahtwaite y Pechère (1996), más de la mitad de los españoles creían que los antimicrobianos estaban indicados en el tratamiento de las infecciones de vías respiratorias altas, siendo también frecuentemente con-

siderados necesarios para la fiebre, el dolor de garganta, la gripe y los catarros fuertes. Las tasas más altas de las que responden siempre se dan en Murcia, mientras que las más bajas se dan en Aragón y Baleares. Por su parte, los segmentos de edad más jóvenes (21 a 30 años y 14 a 20 años) son los que más consideran la utilización de antibióticos siempre para el tratamiento de la gripe y el catarro común.

Por estudios anteriores se sabe que los antimicrobianos se relacionan con la fiebre, y un gran número de casos creen que sirve para disminuirla o quitarla, y se considera que son los propios antimicrobianos los que curan la enfermedad y que, si bien los antibióticos sirven para tratar infecciones bacterianas, algunas personas también piensan que están indicados en otras enfermedades infecciosas no bacterianas. Asimismo, la idea de que los antibióticos son “inofensivos” está ampliamente extendida. El resultado fue el siguiente: el 30,7% considera que los antibióticos sólo sirven para el tratamiento de infecciones causadas por bacterias; el 65,3% estima la acción antibacteriana de los antibióticos, aunque, junto a esta acción, el 34,6% considera que también actúan frente al resto de microorganismos; el 23,5% opina que los antibióticos actúan sólo contra los virus y la proporción se eleva al 58,1% si, además de la acción antiviral, se considera la actividad frente al resto de microorganismos; y el 34,6% estima que los antibióticos actúan contra todos los microorganismos evaluados (bacterias, virus, hongos y parásitos). Estos resultados traducen la deficiente cultura que sobre antimicrobianos posee la población española y la necesidad de implantar campañas de educación sanitaria. Independientemente de lo anterior, el 62,1% se creen suficientemente informados sobre los riesgos del mal uso de los antibióticos. Por grupos de edad la respuesta es cada vez más afirmativa, hasta llegar al segmento de 51 a 60 años, donde la proporción alcanza 73,0%. Como fuente de información utilizada, los que se consideran suficientemente informados destacan al médico, con casi el 80%, sobre todo los mayores de 60 años; los otros dos grandes elementos informativos corresponden al prospecto, entre los 31 y 40 años, y al farmacéutico. Los que no se consideran suficientemente informados tienen como fuente al médico (82,3%) y al farmacéutico, que aumenta hasta el 35,8%. En todos los casos, los efectos secundarios, especialmente la pérdida de eficacia, las posibles hospitalizaciones y las resistencias bacterianas, son lo que más preocupan.

Preferencias de los usuarios

Se considera a los antimicrobianos medicamentos eficaces y seguros, es decir, “buenos”. El concepto de “sencillo”, como globalizador de lo que debe ser un antibiótico, es el más habitual.

El 53,1% prefiere como pauta posológica una toma al día. Resulta llamativo que la pauta de tres tomas al día (25,3%) es preferida a la de dos tomas (18,1%), quizás por la costumbre de tomarlo con las comidas.

RESUMEN

- Las infecciones de vías respiratorias altas, la mayoría de ellas de origen viral, se tratan con penicilinas semisintéticas de amplio espectro, suponiendo el mayor consumo de antimicrobianos.
- La duración de los tratamientos es de 7-8 días y la pauta posológica la de tres tomas al día, a intervalos de 8 horas.
- Las tasas de automedicación y abandono e incumplimiento son más bajas que las encontradas en otros estudios.
- En la mitad de los hogares españoles existe, al menos, un envase de antimicrobiano, al igual que lo encontrado en estudios anteriores.
- Existen creencias erróneas en amplios grupos de población, como la capacidad de los antimicrobianos de actuar contra otros microorganismos distintos de las bacterias, especialmente los virus, la necesidad de tratar con antibióticos los procesos gripales y catarrales, y la consideración de que los antimicrobianos pueden ser adquiridos sin prescripción médica.
- No se han observado grandes diferencias entre comunidades autónomas, ni entre los diferentes segmentos de edad, salvo la mayor tendencia a iniciar tratamientos por su cuenta en los más jóvenes. Esto permite el diseño de planes conjuntos de educación sanitaria para la población general.
- En necesario insistir en que los antimicrobianos precisan de prescripción médica para su adquisición y dispensación, con objeto de reducir la automedicación y el consumo injustificado.
- Son necesarias campañas educativas que hagan especial énfasis en la acción antibacteriana de los antibióticos y su nula acción antiviral.
- Se debe aprovechar la gran confianza e imagen que los usuarios tienen de los médicos y de los farmacéuticos para que sean los agentes de educación sanitaria en las campañas sobre el uso racional de los antimicrobianos.

Ponencia

Resistencias en Atención Primaria: medidas correctoras en microbiología

J.R. Maestre Vera

Servicio de Microbiología, Hospital Central de la Defensa, Madrid

Las bacterias están presentes en nuestro planeta desde millones de años antes que el ser humano, y poseen una gran biodiversidad que garantiza su supervivencia o, lo que es igual, su resistencia en las situaciones más duras e insospechadas. Desde siempre han desarrollado mecanismos de protección frente a todo tipo de sustancias tóxicas circundantes, y algunas tienen la información genética necesaria para mantenerse viables en situaciones adversas, incluso en presencia de antimicrobianos.

Las resistencias bacterianas no conocen fronteras, y aunque su prevalencia presenta notables variaciones geográficas, se han convertido en un problema sanitario en todo el mundo. En medicina, la resistencia bacteriana podemos considerarla como un “fenómeno poblacional dinámico” en el cual intervienen el huésped, la población de bacterias patógenas y comensales (en ambas se pueden seleccionar mutantes resistentes), y el antimicrobiano. La resistencia bacteriana puede ser endógena (mutación cromosómica) o exógena (adquisición de plásmidos). Se expresa comúnmente en microbiología como la proporción de aislamientos resistentes respecto al total de aislamientos analizados (prevalencia).

En España contamos con una elevada prevalencia de microorganismos resistentes; así, más del 50% de los aislamientos de *Streptococcus pneumoniae* son resistentes a la penicilina, entre el 29% y el 35% lo son a la eritromicina, y entre el 21% y el 27% de los aislamientos de *Streptococcus pyogenes* son resistentes a la eritromicina (1, 2).

El desarrollo de la resistencia requiere que la mutación se genere y que la población mutante aumente de forma selectiva. La capacidad de una bacteria para adaptarse y crecer en presencia del antibiótico constituye la selección de resistencia. En el curso de una infección, la resistencia al tratamiento puede surgir como resultado de la presión selectiva que el antibiótico ejerce sobre la población de bacterias, lo que permite que se seleccionen y sobrevivan aquellas que, de forma espontánea o inducida, sufrieron algún tipo de mutación. En este sentido, nos interesa conocer el comportamiento de la población bacteriana en relación con el empleo de antibióticos y sus repercusiones.

La interacción de bacteria y antibiótico no es específica, ni discrimina entre microorganismos patógenos y comensales, ejerciendo una presión selectiva sobre toda la microbiota del huésped. Por otra parte, se ha observado que la densidad de bacterias en los tejidos infectados es clave para que surjan resistencias a la acción de ciertos antibióticos (a mayor número, más posibilidades de seleccionar mutantes resistentes).

El incremento de las resistencias bacterianas se ha relacionado con el aumento del consumo de antibióticos (3). No obstante, el uso de antibióticos en la comunidad, aunque sean correctamente indicados, inevitablemente seleccionará algunas bacterias resistentes. Por ello, podemos decir que la resistencia es un fenómeno poblacional microbiano que no se puede evitar, pero que sí podemos y debemos esforzarnos en contener.

En los últimos años hemos conocido un significativo número de publicaciones donde se documenta el incremento en la prevalencia de bacterias resistentes; también entre los patógenos respiratorios y urinarios más frecuentes en la comunidad, como *S. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *S. pyogenes*, *Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa* (3-5). Sin embargo, son muy escasos y controvertidos los estudios controlados que documentan los fracasos terapéuticos como resultado de la emergencia de resistencia bacteriana, o que valoren el impacto clínico de este fenómeno.

Respecto a las bacterias resistentes, no existe ninguna prueba que indique que, por su resistencia, sean más patógenas y causen más daño. Antes al contrario, el coste biológico que les supone poner en marcha las diferentes tácticas para resistir las deja en inferioridad de condiciones, con tendencia a extinguirse salvo que desarrollen mecanismos compensadores. No obstante, la presión selectiva que ejerce el tratamiento con antibióticos les allana el camino y favorece que puedan sobrevivir y competir con el resto de la microbiota del huésped. Este hecho facilita que puedan mantener un reservorio desde donde tenga lugar un recrecimiento de bacterias resistentes, recurra la infección o queden confinadas en mucosas de portadores sanos que pueden ser transmisores.

Tradicionalmente, las pruebas de sensibilidad *in vitro* (CMI) se usan para predecir el resultado del tratamiento antimicrobiano, y aunque son indicadoras de la potencia del fármaco frente al patógeno no nos permiten determinar la dosis óptima ni el mejor intervalo entre dosis. Además, la interpretación estandarizada de las concentraciones inhibitorias del antimicrobiano *in vitro* no se correlaciona necesariamente con la concentración de dicho fármaco en el suero ni en los tejidos infectados.

Para un proceso clínico determinado, la elección de la dosis de un antimicrobiano se basa en lograr una concentración del fármaco en suero por encima de la CMI del microorganismo patógeno. Los intervalos de dosificación se eligen, a menudo, teniendo en cuenta la vida media de eliminación del fármaco.

Las pruebas de CMI nos suministran una información estática (y por lo tanto sesgada) de la actividad de una concentración de antibiótico en un determinado momento; no aportan información del efecto de la variación de la concentración del fármaco en el tiempo, ni del posible efecto postantibiótico. La actividad antibacteriana es un proceso dinámico entre huésped, población de bacterias y concentración de antibiótico, mientras que la CMI (menor concentración del antibiótico que inhibe el crecimiento del patógeno) es solamente un valor de medida en un punto.

El mejor parámetro farmacodinámico sería el obtenido con la curva letalidad-tiempo de la población bacteriana, que nos suministra mayor información, comparada con la CMI, acerca de la actividad antibacteriana en el curso del tiempo y la concentración de antibiótico.

Las diferentes concentraciones del antimicrobiano en el suero y en los tejidos es, junto con la unión del fármaco a las proteínas plasmáticas, uno de los factores que pueden causar un mayor impacto en la eficacia o no del antimicrobiano y en la aparición de resistencias. Numerosos estudios han demostrado que sólo la fracción libre del antimicrobiano resulta activa. Así, Nath y cols. (6) estudiaron el efecto de la unión a las proteínas plasmáticas sobre la actividad antibacteriana de cefotaxima y ceftriaxona, y sus resultados confirman que sólo la fracción libre del antibiótico tiene actividad. La escasa capacidad de un antibiótico para penetrar en los tejidos se relaciona con su alta unión a las proteínas plasmáticas, y sólo la fracción libre en los tejidos sería la responsable del efecto terapéutico.

Para monitorizar la concentración libre de un fármaco se han realizado numerosos estudios. Recientemente se ha utilizado una técnica de microdiálisis que resulta muy rentable para investigar la cinética de antibióticos en diferentes tejidos (7-9). Usando esta técnica se han comparado las cinéticas de diversas cefalosporinas, apreciándose que las concentraciones de antibiótico libre en los tejidos fueron significativamente menores que sus respectivas concentraciones en plasma (10). Estos hallazgos podrían explicar algunos fallos terapéuticos con antibióticos que tienen una alta actividad antibacteriana *in vitro* (expresada en valores bajos de CMI). La concentración subinhibitoria del antibiótico en los tejidos infectados es una de las principales razones para explicar algunos fracasos terapéuticos y también el desarrollo de resistencia.

Los estudios en modelos animales han resultado muy útiles para determinar las relaciones entre la concentración de antimicrobiano en plasma y tejidos, la actividad *in vivo* del antimicrobiano a lo largo del tiempo, la correlación de los índices farmacocinéticos y farmacodinámicos (FC/FD) con la eficacia del tratamiento antimicrobiano; y la magnitud que deben tener dichos índices para asociarse a eficacia (11). Aunque en los modelos animales se ha observado que los índices FC/FD pueden variar para diferentes antimicrobianos, la magnitud requerida es relativamente similar para varios microorganismos patógenos, varios sitios de infección y varios fármacos de la misma clase, con tal de que se usen las concentraciones de fármaco libre (no unido a proteínas). Los modelos FC/FD, basados en la concentración libre del antibiótico en los tejidos y en las curvas de letalidad-tiempo, pueden ser mejores herramientas para optimizar la dosificación de antibióticos que los basados en parámetros de concentración plasmática y CMI.

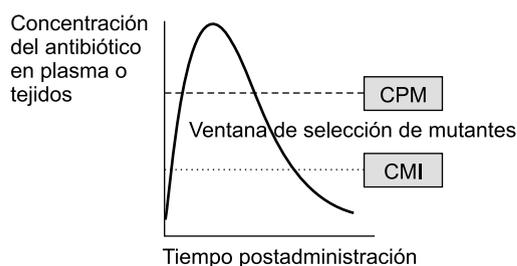
Tabla 1. Modelos de actividad de los antimicrobianos.

Características farmacodinámicas	Letalidad dependiente de la concentración y moderado a prolongado efecto persistente	Letalidad dependiente del tiempo y mínimo a moderado efecto persistente	Letalidad dependiente del tiempo y prolongado efecto persistente
Antimicrobianos	Aminoglucósidos, fluoroquinolonas, cetóolidos, metronidazol, amfotericina B	Betalactámicos, macrólidos, clindamicina, flucitosina	Azitromicina, tetraciclina, glucopéptidos, fluconazol
Objetivos del régimen de dosificación	Máximas concentraciones	Máxima duración de la exposición	Optimizar la cantidad de fármaco
Parámetros que determinan eficacia	Pico ($C_{máx}$) y ABC	Tiempo que la concentración es mayor que la CMI	ABC
Predictores	PC/FD- $C_{máx}$ /CMI	FC/FD-T>CMI	FC/FD-ABC/CMI

Los estudios que relacionan farmacocinética con farmacodinámica tienen un importante papel en el desarrollo y la evaluación de los antimicrobianos. El modelo FC/FD es un concepto matemático que liga la farmacocinética con la farmacodinámica del antimicrobiano, y describe el efecto farmacológico de una dosis de antimicrobiano a lo largo del tiempo, lo que puede resultar de gran ayuda para determinar la elección del antibiótico y el régimen de dosificación apropiado en cada situación. El clínico necesita contar con parámetros farmacodinámicos que puedan ser utilizados como predictores de éxito o fracaso terapéutico, y que le faciliten la toma de decisiones respecto a la elección del antimicrobiano en cada caso concreto. Además de la elección, la dosificación óptima del fármaco, su intervalo y la eficacia en la erradicación del microorganismo patógeno pueden ayudar a reducir la aparición de resistencias. Normalmente, los índices FC/FD más estudiados son los que relacionan la concentración en suero y la CMI.

Atendiendo a la actividad de los antimicrobianos, y a su mayor o menor efecto persistente, se han propuesto tres índices para valorar la eficacia clínica: T>CMI (tiempo que la concentración del fármaco se encuentra por encima de la CMI); $C_{máx}$ /CMI (razón entre la concentración pico y la CMI) y ABC/CMI (razón entre el área bajo la curva y la CMI). Así, el efecto antibacteriano de los aminoglucósidos se relaciona con el pico máximo de concentración, y $C_{máx}$ /CMI es el índice predictor de eficacia más apropiado; las fluoroquinolonas se correlacionan mejor con la razón ABC/CMI; y para los betalactámicos, el índice que mejor se relaciona con eficacia (clínica o erradicación bacteriológica) es el T>CMI (Tabla 1) (12-14).

Basándose en estos conocimientos se ha propuesto que la dosificación óptima de los antibióticos betalactámicos debe ser aquella capaz de mantener una concentración en suero por encima de la CMI del patógeno al menos el 50% del intervalo (13, 14); que magnitudes de ABC/CMI superiores a 125 predicen la eficacia del tratamiento con fluoroquinolonas en infecciones respiratorias causadas por bacterias gramnegativas, y superiores a 30 en infecciones por *S. pneumoniae*; y que valores de $C_{máx}$ /CMI (cociente inhibitorio) entre 8 y 10 son predictores de eficacia cuando se usan antibióticos aminoglucósidos (15-20).



CPM: Concentración preventiva de mutaciones. Sería ideal que estuviera muy cerca o coincidiera con CMI.

Figura 1. Representación farmacocinética.

La dosificación inadecuada de los antibióticos es probablemente una de las razones de peso para que aumente el riesgo de aparición de resistencias bacterianas en la comunidad. La exposición a concentraciones subletales de antibióticos (en relación con la administración de dosis-intervalo-tiempo inadecuados), ejerce una presión selectiva de bacterias mutantes resistentes (Figs. 1 y Fig. 2). Sin embargo, este mismo antibiótico a concentración preventiva de mutación, no causa la selección de mutantes resistentes (20, 21).

Las recomendaciones de revisar y ajustar los regímenes de dosificación basándose en los estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos deben ser factores importantes en la estrategia de contención de las resistencias. Los parámetros

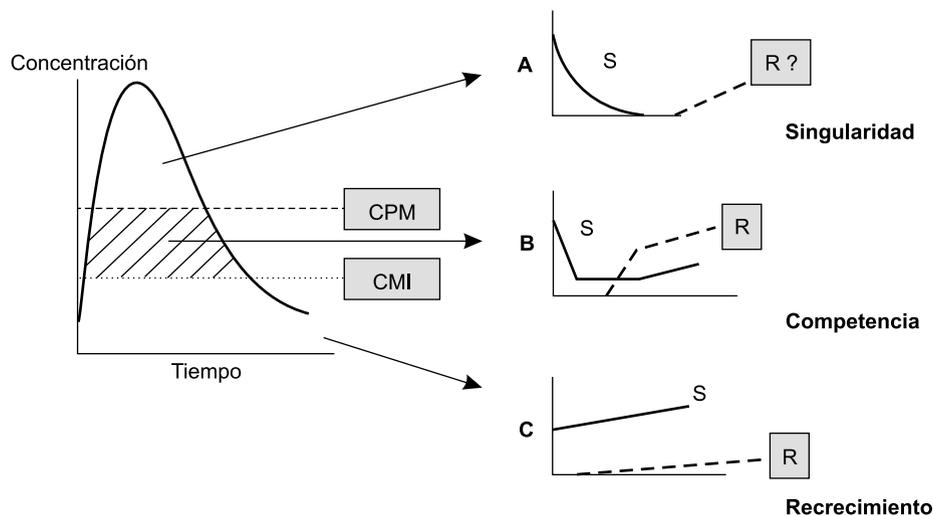


Figura 2. Influencia de las distintas concentraciones de antibacteriano en la selección de poblaciones resistentes.

FC/FD, además de ser una herramienta útil en la predicción de la eficacia terapéutica de los antimicrobianos, probablemente, al fomentar el ajuste del régimen de dosificación en cada situación clínica concreta, y al revisar los puntos de corte para cada patógeno, también permitan contener la resistencia.

Por tanto, la resistencia a los antimicrobianos no la podemos evitar, pero sí contener: evitando la infección (vacunación, educación, etc.), usando el antibiótico sólo cuando sea necesario, seleccionando el más indicado en cada situación (guías terapéuticas); estableciendo la dosificación óptima (en algunos casos con una dosis inicial de choque); asegurando su eficacia (predictores FC/FD), eligiendo tratamientos más cortos (los más prolongados son más selectores de resistencias) y con fármacos que se unan menos a proteínas (la fracción libre es la activa), rotando su uso, monitorizando las resistencias (comunidad, hospital) y controlando a los portadores.

BIBLIOGRAFÍA

1. Felmingham, D., Grüneberg, R.N. *The Alexander Project 1996-1997: Latest susceptibility data from this international study of bacterial pathogens from community-acquired lower respiratory tract infections.* J Antimicrob Chemother 2000; 45: 191-203.
2. PROTEKT Study Database. Feb 2001 (<http://www.protekt.org>).
3. Granizo, J.J., Aguilar, L., Casal, J., García-Rey, C., Dal Ré, R., Baquero, F. *Streptococcus pneumoniae resistance to erythromycin and penicillin in relation to macrolide and β -lactam consumption in Spain (1979-1997).* J Antimicrob Chemother 2000; 46: 767-773.
4. Felmingham, D., Feldman, C., Hryniewicz, W. y cols. *Surveillance of resistance in bacteria causing community-acquired respiratory tract infections.* Clin Microbiol Infect 2002; 8 (Suppl. 2): 12-42.
5. Garau, J., Xercavins, M., Rodríguez-Carballeira, M. y cols. *Emergence and dissemination of quinolone-resistant Escherichia coli in the community.* Antimicrob Agents Chemother 1999; 43: 2736-2741.
6. Nath, S.K., Foster, G.A., Mandell, L.A., Rotstein, C. *Antimicrobial activity of ceftriaxone versus cefotaxime: Negative effect of serum albumin binding of ceftriaxone.* J Antimicrob Chemother 1994; 33: 1239-1243.
7. De la Peña, A., Liu, P., Derendorf, H. *Microdialysis in peripheral tissues.* Adv Drug Deliv Rev 2000; 45: 189-216.
8. Müller, M. *Microdialysis in clinical drug delivery studies.* Adv Drug Deliv Rev 2000; 45: 255-269.
9. Nolting, A., Dalla Costa, T., Vistelle, R., Rand, K.H., Derendorf, H. *Determination of free extracellular concentrations of piperacillin by microdialysis.* J Pharm Sci 1996; 85: 369-372.
10. Liu, P., Müller, M., Derendorf, H. *Rational dosing of antibiotics: The use of plasma concentrations versus tissue concentrations.* Int J Antimicrob Agents 2002; 19: 285-290.
11. Andes, D., Craig, W.A. *Animal model pharmacokinetic and pharmacodynamics: A critical review.* Int J Antimicrob Agents 2002; 19: 261-268.
12. Craig, W.A. *Pharmacodynamics of antimicrobials: General concepts and applications.* En: Nightingale, C.H., Murakawa, T., Ambrose, P.G. (Eds.). Antimicrobial Pharmacodynamics in Theory and Clinical Practice. Marcel Dekker, New York 2002; 1-22.
13. Frimodt-Møller, M. *How predictive is PK/PD for antibacterial agents?* Int J Antimicrob Agents 2002; 19: 333-339.

14. Craig, W.A., Andes, D. *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibiotics in otitis media*. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15: 255-259.
15. Madaras-Kelly, K.J., Ostergaard, B.E., Horde, L.B., Rotschafer, J.C. *Twenty-four-hour area under the concentration time curve/MIC ratio as a generic predictor of fluorquinolone antimicrobial effect by using three strains of Pseudomonas aeruginosa and an in vitro pharmacodynamics model*. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 627-632.
16. Preston, S.L., Drusano, G.L., Berman, A.L. *Pharmacodynamics of levofloxacin: A new paradigm for early clinical trials*. *J Am Med Assoc* 1998; 279: 125-129.
17. Forrest, A., Nix, D.E., Balow, C.H., Goss, T.F., Birmingham, M.C., Schentag, J.J. *Pharmacodynamics of intravenous ciprofloxacin in seriously ill patients*. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37: 1073-1081.
18. Lacy, M.A., Lu, W., Xu, X. y cols. *Pharmacodynamic comparisons of levofloxacin, ciprofloxacin, and ampicillin against Streptococcus pneumoniae in an in vitro model of infection*. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 672-677.
19. Moore, R.D., Lietman, P.S., Smith, C.R. *Clinical response to aminoglycoside therapy: Importance of the ratio of peak concentration to minimal inhibitory concentration*. *J Infect Dis* 1987; 155: 93-99.
20. MacGowan, A., Bowker, K. *Developments in PK/PD: Optimising efficacy and prevention of resistance. A critical review of PK/PD in vitro models*. *Int J Antimicrob Agents* 2002; 19: 291-298.
21. Dong, Y., Zhao, X., Domagala, J., Drlica, K. *Effect of fluoroquinolone concentration on selection of resistant mutants of Mycobacterium bovis BCG and Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 1756-1758.

Ponencia

Estrategias para superar las resistencias de patógenos respiratorios en Atención Primaria

J.E. Martín Herrero, C. García Rey, M.J. Giménez Mestre y L. Aguilar Alfaro

Departamento Médico, GlaxoSmithKline, Parque Tecnológico de Madrid, Tres Cantos, Madrid

INTRODUCCIÓN

El 65% de todas las infecciones atendidas en Atención Primaria (1) son de tipo respiratorio, representando éstas a su vez un 80% del consumo antibiótico que se realiza de forma extrahospitalaria (2).

Streptococcus pneumoniae ha sido y continúa siendo el patógeno implicado con mayor frecuencia en la etiología de la infección respiratoria comunitaria, representando la primera causa de neumonía, otitis media aguda y sinusitis aguda, y la segunda de exacerbación bacteriana aguda de bronquitis crónica detrás de *Haemophilus influenzae* (3). Si a esto unimos el hecho de que durante los últimos años se ha producido un aumento sostenido en sus tasas de resistencia a los principales grupos de antimicrobianos utilizados en el tratamiento de la infección respiratoria (4), nos daremos cuenta de que cualquier estrategia que intente parar o superar las resistencias en patógenos respiratorios debe pasar invariablemente por intentar pararlas o superarlas en *S. pneumoniae*.

A diferencia de lo que ocurre con *S. pneumoniae*, el problema con otros patógenos respiratorios no llega a ser tan importante. Así, por ejemplo, en el caso de *H. influenzae* más del 99% de las cepas continúan siendo sensibles a la mayoría de los betalactámicos orales estables a la acción de las betalactamasas, como amoxicilina-ácido clavulánico, cefuroxima axetilo y cefixima, así como a las fluoroquinolonas. Incluso algunos macrólidos como la azitromicina continúan presentando buena actividad frente a este microorganismo (5). En el caso de *Streptococcus pyogenes*, el único problema se plantea con los macrólidos, con una prevalencia actual de resistencia en España que oscila entre el 10% observado en Santander y el casi 50% recogido en Zaragoza (4).

A continuación intentaremos analizar cuáles han sido las causas que han llevado a las actuales cifras de resistencia observadas en nuestro país y veremos qué medidas pueden ser útiles para superar y frenar el aumento de dichas resistencias.

FACTORES IMPLICADOS EN LA SELECCIÓN Y DESARROLLO DE RESISTENCIAS

Diversos factores, entre los que se encuentra de manera destacada el consumo de antimicrobianos, han contribuido al aumento en la prevalencia de la resistencia de los principales patógenos respiratorios acontecida en los últimos años (6). La relación entre consumo de antibióticos y selección de resistencias en el medio hospitalario ha quedado demostrada en varios estudios (7, 8). Sin embargo, esta relación es más compleja cuando nos referimos al ámbito comunitario, probablemente porque la información sobre consumo antibiótico y prevalencias de resistencias en la comunidad no refleja tan fielmente la realidad como en el caso del entorno hospitalario.

Cuando hablamos del consumo antibiótico como el principal factor implicado en la selección y diseminación de resistencias tendemos a dar la misma importancia a todos los antimicrobianos, y si bien es cierto que el consumo, muchas veces innecesario, es la mayor causa del incremento de las resistencias, no es menos cierto que no todos los antimicrobianos tienen el mismo peso a la hora de seleccionarlás. Diversos estudios realizados en los últimos años, tanto en España como en otros países, apuntan a los macrólidos de vida media larga, como claritromicina y especialmente azitromicina, como los principales causantes de la selección de resistencias, tanto en *S. pneumoniae* (9-13) como en *S. pyogenes* (14), si bien en este último hay estudios que achacan al consumo global de macrólidos toda la responsabilidad, sin señalar de manera específica a los de vida media larga (15-17). En Europa, países con alta prevalencia de resistencia de *S. pyogenes*, como España (4), Italia (17) y Grecia (18), son precisamente, junto con Francia, los que tienen un mayor consumo de macrólidos (11, 19).

Por lo que se refiere a los antibióticos betalactámicos, las cefalosporinas orales parecen mejores inductoras de resistencia a la penicilina que las aminopenicilinas (10, 12), probablemente como consecuencia de sus diferentes características farmacocinéticas y farmacodinámicas.

A diferencia de lo que ocurre con otros patógenos, como por ejemplo *Escherichia coli*, las fluoroquinolonas son probablemente el grupo con el menor número de estudios que relacionan su consumo con la inducción de resistencias en *S. pneumoniae*, debido fundamentalmente al poco tiempo que ha pasado desde la comercialización de las nuevas fluoroquinolonas con buena actividad antineumocócica. Sin embargo, hay dos trabajos que apuntan de forma clara a la capacidad de selección de resistencias que tienen. En el primero de ellos, Chen y cols. (18) comunican un incremento en la prevalencia de resistencia a ciprofloxacino (CMI ≥ 4 mg/l), de un 0% en 1993 a un 1,7% en 1997 ($p = 0.01$); al analizar dicho aumento vieron que fue significativamente mayor entre los aislamientos procedentes de personas mayores y los de una determinada región del país, siendo precisamente estos grupos los que presentaban un mayor consumo de fluoroquinolonas. En el otro estudio (19), realizado en Hong-Kong, encuentran la mayor prevalencia de resistencia a las fluoroquinolonas comunicada hasta la fecha, con un 13,3% de los aislamientos resistentes a levofloxacino (CMI ≥ 4 mg/l), cifra que aumenta hasta el 27,3% entre las cepas resistentes a la penicilina. Los autores explican este incremento por la diseminación clonal de una variante del clon Spain^{23F}-1, así como por un aumento en el consumo de fluoroquinolonas, de 66,8 a 91,8 dosis definidas diarias (DDD) por 1000 habitantes y año entre 1994 y 2000.

Todos estos datos, unidos a otros obtenidos de experimentaciones *in vitro* (20), parecen sugerir que el mantenimiento de concentraciones subinhibitorias durante largos periodos de tiempo favorecería la aparición de mutantes resistentes, tanto entre la flora patógena como entre la flora comensal (21).

Aparte el consumo antibiótico, que funcionaría como la “fuerza biológica” capaz de seleccionar resistencias, existen otros factores implicados en la expansión de la resistencia, como son la diseminación clonal y el intercambio horizontal de secuencias de DNA que codifican resistencia (transformación genética). La diseminación de clones resistentes se ha asociado con frecuencia a un aumento en el consumo de determinados antimicrobianos (22) y representa una causa importante de diseminación de resistencias. De hecho, el incremento en la prevalencia de resistencia del neumococo se debe especialmente al éxito de algunos clones que dominan la población global de neumococos multirresistentes. La resistencia a las fluoroquinolonas en *S. pneumoniae* se produce por cambios en las regiones determinantes de resistencia de los genes *parC* y *gyrA*. Debido a la expansión de neumococos con una mutación en *parC*, la probabilidad de selección de una segunda mutante en *gyrA* aumenta. En relación a esto, hay varios países, entre los que se encuentra España, donde se ha documentado un aumento en la prevalencia de resistencia a las fluoroquinolonas como consecuencia de la diseminación de unos pocos clones resistentes (19, 23, 24). Algo parecido acontece en España con *S. pyogenes* y los macrólidos, donde la diseminación de unos pocos clones (M4 y M75) parece que desempeña un papel de gran importancia en el incremento de las tasas de resistencia a la eritromicina (15). En relación al segundo mecanismo, el intercambio horizontal de secuencias de DNA con estreptococos del grupo *viridans* comensales de la flora oral es un típico mecanismo de adquisición de resistencias en *S. pneumoniae* a las diferentes familias de antimicrobianos (25).

ESTRATEGIAS PARA SUPERAR LAS RESISTENCIAS

Limitar la sobreprescripción de antibióticos enfatizando sobre aquellos cuyo consumo se relaciona más con la selección de resistencias

Uno de los factores que se ha implicado en el proceso de selección de resistencias sería el uso inapropiado de antibióticos en situaciones en que no estarían indicados, como infecciones de etiología viral (26). La importancia de los trata-

mientos incorrectos radica en la presencia de portadores de *S. pyogenes*, *H. influenzae* y neumococo; de este último, 40% de los niños y un 20% a 30% de los adultos son portadores nasofaríngeos (27). Se ha constatado que la administración repetida de antibióticos, sobre todo de determinados antibióticos y a dosis subóptimas, podría favorecer la selección de cepas resistentes (28, 29).

Como hemos visto, hay estudios que han demostrado la relación entre el consumo de determinados antibióticos con alta capacidad de selección de resistencias y el incremento de éstas en ciertos patógenos. Es de esperar que si la relación funciona en este sentido también debería hacerlo en el sentido contrario, es decir, la disminución en el consumo debería traducirse en una disminución en la tasa de resistencias. Existen experiencias que ponen de manifiesto el efecto que la limitación en la prescripción de determinados antibióticos, concretamente macrólidos, puede tener sobre la prevalencia de resistencia en *S. pyogenes*. La primera de ellas se realizó en Japón, donde el elevado consumo de macrólidos durante los años 1970 hizo que se pasase de una tasa de resistencia del 12% en 1972 a una del 80% en 1977. La posterior disminución a menos de la mitad en el consumo de macrólidos se tradujo en una reducción de las tasas de resistencia, hasta un 13% en los primeros años de la década de 1980 (30). La segunda experiencia tuvo lugar en Finlandia, donde el consumo de eritromicina se incrementó de 1,1 DDD en 1979 a 3,2 DDD en 1988, y la prevalencia de resistencia de *S. pyogenes* a la eritromicina pasó de un 4% en 1988 a un 24% en 1990. Como resultado de unas recomendaciones nacionales restringiendo el uso de macrólidos en infecciones respiratorias y cutáneas de pacientes ambulatorios, la prescripción de macrólidos se redujo en un 50%, lo cual se siguió de una reducción a la mitad en la prevalencia de resistencia de *S. pyogenes* (16).

Recomendar el uso de antibióticos con la máxima capacidad de erradicación bacteriana. Farmacodinamia como predictor de eficacia

El principal objetivo del tratamiento antimicrobiano en las infecciones de vías respiratorias debería ser la erradicación del microorganismo causante (31), ya que erradicando el agente etiológico se consigue, por un lado, mayor eficacia clínica y resolución más rápida de los síntomas, y por otro se evita la selección de cepas resistentes (31-34). En este sentido, el tratamiento antibiótico no debería ser activo solamente frente a las cepas localizadas en el lugar de la infección, sino que también debería reducir la prevalencia del estado de portador con el objetivo de impedir la diseminación dentro de la comunidad de clones multirresistentes (31).

Los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos pueden ayudar a predecir la capacidad de erradicación de cada antibiótico, es decir, se pueden utilizar para predecir la eficacia clínica, la eficacia bacteriológica y la aparición de resistencias (31, 34). En palabras de Otto Cars, la farmacocinética nos diría dónde está el antibiótico, en tanto que la integración de los parámetros farmacocinéticos con uno microbiológico, la concentración mínima inhibitoria (CMI), daría lugar a los parámetros farmacodinámicos que nos dirían cómo funciona el antibiótico. Existen tres parámetros farmacodinámicos que podríamos aplicar para predecir la eficacia terapéutica de las diferentes clases de antibióticos: a) tiempo que la concentración sérica de antibiótico libre (no unido a proteínas) está por encima de la CMI del microorganismo ($T > CMI$), el cual se relaciona con la eficacia terapéutica de betalactámicos, macrólidos, clindamicina y linezolid; b) cociente inhibitorio, que es el resultado de dividir la concentración plasmática máxima ($C_{m\acute{a}x}$) del antibiótico por la CMI del microorganismo ($C_{m\acute{a}x}/CMI$), y que se ha correlacionado con la eficacia terapéutica de aminoglucósidos y fluoroquinolonas; y c) cociente del área bajo la curva de concentración 24 h-tiempo (ABC_{24}) por la CMI (ABC_{24}/CMI), que es el parámetro que se ha correlacionado más estrechamente con la eficacia de azitromicina, fluoroquinolonas, aminoglucósidos, telitromicina, tetraciclinas y vancomicina.

Los datos resultantes de estudios en animales y en humanos confirman que el tiempo durante el cual la concentración plasmática libre de antibiótico debe estar por encima de la CMI del microorganismo ($T > CMI$) es de un 40% para las penicilinas y de un 40% a 50% para las cefalosporinas y los macrólidos (35). En estudios con animales infectados con *S. pneumoniae* en los que la variable primaria era la mortalidad, cuando el tiempo que el antibiótico libre superaba la CMI era $\geq 40\%$ del intervalo entre dosis la supervivencia que se conseguía era del 90% al 100%. Por el contrario, cuando el tiempo por encima de la CMI era $\leq 20\%$ del intervalo entre dosis las tasas de supervivencia eran prácticamente del 0% (36). Igualmente, estudios en pacientes con otitis media aguda y sinusitis aguda por *S. pneumoniae* y *H. influenzae* correlacionan tiempos $\geq 40\%$ para las penicilinas y del 40% al 50% para las cefalosporinas y los macrólidos, con tasas de erradicación bacteriológica del 85% al 100% (36). El otro parámetro farmacodinámico que tiene un especial interés cuando habla-

Tabla 1. Parámetros farmacodinámicos de varios antibióticos frente a *S. pneumoniae* y *H. influenzae*.

Antibiótico	Dosis (mg)	<i>Streptococcus pneumoniae</i>			<i>Haemophilus influenzae</i>		
		CMI ₉₀ ¹	T > CMI ²	ABC ₂₄ /CMI ²	CMI ₉₀ ³	T > CMI ²	ABC ₂₄ /CMI ²
Amoxicilina	500 t.i.d.	2	33,7%	-	16	0%	-
Amoxicilina ± ác. clavulánico	875 t.i.d.	2	43,7%	-	2	43,7%	-
Cefaclor	500 t.i.d.	≥64	0%	-	8	0%	-
Cefixima	400 o.d.	≥4	0%	=	≤0,25	>40%	-
Eritromicina	500 t.i.d.	≥64	0%	-	4	0%	-
Claritromicina	500 b.i.d.	≥64	0%	-	4	0%	-
Azitromicina	500 o.d.	≥64	-	<0,04	0,5	-	4,8

¹Datos de CMI₉₀ tomados de referencia 4; ²C_{máx} y t_{1/2} tomados de referencias 38 y 39 (se considera C_{máx} libre, no unida a proteínas); ³datos de CMI₉₀ tomados de referencia 5.

Abreviaturas: t.i.d. (tres veces al día); b.i.d. (dos veces al día); o.d. (una vez al día).

mos de infección de vías respiratorias es el ABC₂₄/CMI. Los valores que se correlacionan con eficacia clínica y bacteriológica para la azitromicina y las fluoroquinolonas son ≥ 25-30 en pacientes inmunocompetentes y de ≥ 100-125 en inmunodeprimidos (37).

Aplicando los parámetros farmacodinámicos a los grados de resistencia locales conoceremos qué antibióticos pueden ser los más adecuados para el tratamiento de las infecciones de vías respiratorias (31, 34). Si utilizamos los datos de resistencia procedentes del estudio de vigilancia SAUCE-2 llevado a cabo en los años 1998-1999 en 17 centros distribuidos por toda la geografía nacional (4, 5), únicamente dosis altas de amoxicilina ± ácido clavulánico superan la CMI₉₀ de *S. pneumoniae* durante tiempos por encima del 40% del intervalo de dosificación. En *H. influenzae* tanto amoxicilina-ácido clavulánico como cefixima conseguirían tiempos superiores al 40% del intervalo de dosificación (Tabla 1).

La situación en niños con otitis media aguda es similar. La prevalencia de resistencia en neumococos aislados del oído medio es mayor que la de la población general, con un 6,2%, 28,6% y 52% de las cepas resistentes a amoxicilina, penicilina y macrólidos (eritromicina, claritromicina y azitromicina), respectivamente. Solamente amoxicilina y amoxicilina-ácido clavulánico a dosis altas, del orden de 80 mg/kg/día de amoxicilina, superarían durante el 40% el tiempo de dosificación la CMI₉₀ del neumococo (40). Los cálculos de los parámetros farmacodinámicos para azitromicina deberían tener en cuenta las concentraciones extracelulares y no las totales del fármaco en el exudado de oído medio, puesto que los agentes etiológicos de la otitis media aguda, *S. pneumoniae*, *H. influenzae* y *Moraxella catarrhalis* son principalmente microorganismos extracelulares (41). Si realizamos los cálculos de esta manera, el valor de CMI por encima del cual cabría esperar fracasos bacteriológicos sería de 0,12 mg/l (41), lo que significaría que desde un punto de vista farmacodinámico el 56% de los aislamientos óticos de *S. pneumoniae* (42) serían resistentes a la azitromicina.

Desarrollo de nuevas formulaciones o posologías de antibióticos con los parámetros farmacodinámicos adecuados para hacer frente a las cepas resistentes

Entre la introducción del ácido nalidíxico en 1962 y la del linezolid en el año 2000 no se había producido la comercialización de una nueva clase de antibióticos, lo que da una idea de la dificultad que entraña el descubrimiento y desarrollo de nuevas clases de antimicrobianos (43). Adicionalmente, nuevas clases de antibióticos tienen por un lado, el inconveniente de carecer de datos de seguridad a medio y largo plazo, y por otro tienen el riesgo de desarrollar resistencias rápidamente, así como de poseer un efecto selectivo que no sería reconocido en la comunidad hasta varios años después de la comercialización del antibiótico.

Otra opción sería el desarrollo de derivados de antibióticos ya existentes. Entre los inconvenientes estarían también la falta de datos de seguridad de la nueva molécula, así como la existencia previa de resistencias y el riesgo de resistencias cruzadas con el resto de los antibióticos de la familia.

La tercera opción, y con toda seguridad la más sencilla, sería el desarrollo de nuevas formulaciones y posologías de antibióticos ya existentes. En este sentido, otra de las aplicaciones que tendría la farmacodinamia sería la de predecir la dosis

Tabla 2. Porcentaje de aislamientos de *S. pneumoniae* para cada CMI y T >CMI de diferentes posologías y formulaciones de amoxicilina/ácido clavulánico.

Porcentaje de cepas (4)	CMI ≤ 1 mg/l 78%	CMI 2 mg/l 13%	CMI 4 mg/l 4,4%	CMI 8 mg/l 4,2%	CMI 16 mg/l 1,1%
T > CMI (porcentaje del intervalo de dosis)					
500/125 t.i.d. ¹	>50	34	16	0	0
875/125 b.i.d. ¹	>40	29	18	7	0
875/125 t.i.d. ¹	>60	43	28	11	0
2000/125 b.i.d.					
liberación prolongada (44)	>80	61	49	35	0

¹C_{máx} y t_{1/2} tomados de referencias 38 y 39 (se considera C_{máx} libre, no unida a proteínas).

Abreviaturas: t.i.d. (tres veces al día); b.i.d. (dos veces al día); o.d. (una vez al día).

óptima de cada antibiótico (35, 36), la cual podría variar en función de los patrones locales de resistencia. En la Tabla 2 puede apreciarse la variación que existe entre diferentes formulaciones y posologías de un mismo antibiótico en cuanto al tiempo en que la concentración de dicho antibiótico supera la CMI para el neumococo. Mientras que con la administración de 875/125 mg de amoxicilina para ácido clavulánico en tres dosis se consigue una buena cobertura frente a las cepas con CMI de 2 mg/l, la misma dosis administrada dos veces al día no alcanza el 40% del tiempo sobre la CMI que predice una buena erradicación bacteriológica. La única manera de conseguir una buena cobertura frente a cepas de neumococo con CMI de 2 y 4 mg/l con amoxicilina-ácido clavulánico administrado dos veces al día sería mediante la utilización de una formulación de liberación prolongada que permitiera mantener concentraciones séricas elevadas durante un mayor tiempo (44).

La relación entre la dosis de antimicrobiano y la selección de resistencia antibiótica depende en gran medida del grado de sensibilidad de la cepa. En principio, todo antibiótico cuya concentración sea inferior a la CMI del microorganismo puede seleccionar cepas resistentes. La nasofaringe constituye un reservorio importante, no solo de infección, sino también de diseminación de cepas resistentes. El tratamiento antibiótico debería disminuir en lo posible el estado de portador para disminuir el potencial de selección y diseminación de clones resistentes (31). Una correcta posología influye de manera crítica en la reducción del estado de portador nasofaríngeo de *S. pneumoniae*. Hay estudios que demuestran que la administración de dosis altas durante cortos periodos de tiempo disminuye la selección de neumococo resistente a la penicilina (45), o dicho de otra manera, tratamientos largos a dosis bajas constituyen un factor de riesgo importante para la selección de cepas resistentes (28).

CONCLUSIONES

Durante la presente revisión se han propuesto algunas alternativas para minimizar y frenar el incremento en la prevalencia de resistencias producido durante los últimos años, que podrían resumirse en la conveniencia de utilizar para el tratamiento de la infección de vías respiratorias antibióticos poco selectores de resistencia y con gran capacidad de erradicación, administrados a las dosis apropiadas. Además, el antibiótico no sólo debería ser activo frente a los patógenos localizados en el foco de infección, sino también frente a aquellos localizados en la nasofaringe. La erradicación bacteriana debería ser el objetivo del tratamiento antimicrobiano. Para optimizar el tratamiento disponemos de un arma que nos permite predecir la eficacia bacteriológica de los diferentes antimicrobianos, como la farmacodinamia. La utilización de los parámetros farmacodinámicos y de los datos locales de resistencia tendrían que ser los pilares sobre los que deberían asentarse las recomendaciones terapéuticas (31).

BIBLIOGRAFÍA

- Romero Vivas, J., Rubio, M., Corral, O., Pacheco, S., Agudo, E., Picazo, J.J. *Estudio de las infecciones respiratorias extrahospitalarias*. *Enf Infecc Microbiol Clin* 1997; 15: 289-298.
- Huovinen, P., Cars, O. *Control of antimicrobial resistance: Time for action*. *BMJ* 1998; 317: 613-614.

3. Oteo, J., Alós, J.I., Gómez-Garcés, J.L. *Sensibilidad in vitro actual de los patógenos respiratorios bacterianos más frecuentes: implicaciones clínicas.* Med Clin (Bar) 2001; 116: 541-549.
4. Pérez-Trallero, E., Fernández-Mazarrasa, C., García-Rey, C. y cols. and Spanish Surveillance Group for Respiratory Pathogens. *Antimicrobial susceptibilities of 1,684 Streptococcus pneumoniae and 2,039 Streptococcus pyogenes isolates and their ecological relationships: Results of a 1-year (1998-1999) multicenter surveillance study in Spain.* Antimicrob Agents Chemother 2001; 45: 3334-3340.
5. Marco, F., García de Lomas, J., García-Rey, C., Bouza, E., Aguilar, L., Fernández-Mazarrasa, C. and the Spanish Surveillance Group for Respiratory Pathogens. *Antimicrobial susceptibilities of 1,730 Haemophilus influenzae respiratory tract isolates in Spain in 1998-1999.* Antimicrob Agents Chemother 2001; 45: 3226-3228.
6. Mölstad, S., Lundborg, C.S., Karlsson, A.K., Cars, O. *Antibiotic prescription rates vary markedly between 13 European countries.* Scand J Infect Dis 2002; 34: 366-371.
7. McGowan, J.E. Jr. *Antimicrobial resistance in hospital organisms and its relation to antibiotic use.* Rev Infect Dis 1983; 1033-1039.
8. López-Lozano, J.M., Monnet, D.L., Yague, A. y cols. *Modelling and forecasting antimicrobial resistance and its dynamic relation ship to antimicrobial use: A time series analysis.* Int J Antimicrob Agents 2000; 14: 21-31.
9. Baquero, F. *Evolving resistance patterns of Streptococcus pneumoniae: A link with long-acting macrolide consumption?* J Chemother 1999; 11: (Suppl. 1): 35-43.
10. García-Rey, C., Aguilar, L., Baquero, F., Casal, J., Dal-Ré, R. *Importance of local variations in antibiotic consumption and geographical differences of erythromycin and penicillin resistance in Streptococcus pneumoniae.* J Clin Microbiol 2002; 40: 159-164.
11. Bronzwaer, S.L.A.M., Cars, O., Buchholz, U. y cols. *Degener and participants in the European Antimicrobial Resistance Surveillance System. A European Study on the relationship between antimicrobial use and antimicrobial resistance.* Emerg Infect Dis 2000; 8: 278-282.
12. Granizo, J.J., Aguilar, L., Casal, J., García Rey, C., Dal-Rè, R., Baquero, F. *Streptococcus pneumoniae resistance to erythromycin and penicillin in relation to macrolide and β -lactam consumption in Spain.* J Antimicrob Chemother 2000; 46: 767-773.
13. Guggenbichler, J.P., Kastner, H. *The influence of macrolide antibiotics on the fecal and oral flora.* Infect Med 1998; 15: 17-25.
14. Granizo, J.J., Aguilar, L., Casal, J., Dal-Ré, R., Baquero, F. *Streptococcus pyogenes resistance to erythromycin in relation to macrolide consumption in Spain (1986-1997).* J Antimicrob Chemother 2000; 46: 959-964.
15. García-Rey, C., Aguilar, L., Baquero, F., Casal, J., Martín, J.E. *A pharmacoepidemiological analysis of the provincial differences between consumption of macrolides and rates of erythromycin resistance in Streptococcus pyogenes in Spain.* Journal of Clinical Microbiology 2002; 40: 2959-2963.
16. Seppälä, H., Klaukka, T., Vuopio-Varkila, J. y cols. *The effect of changes in the consumption of macrolide antibiotics on erythromycin resistance in group A streptococci in Finland.* Finnish Study Group for Antimicrobial Resistance. N Engl J Med 1997; 337: 441-446.
17. Cornaglia, G., Ligozzi, M., Mazzariol, L. y cols. *Resistance of Streptococcus pyogenes to erythromycin and related antibiotics in Italy.* The Italian Surveillance Group for Antimicrobial Resistance. Clin Infect Dis 1998; 1: S87-92.
18. Chen, D.K., McGeer, A., De Azavedo, J.C., Low, D.E. for the Canadian Bacterial Surveillance Network. *Decreased susceptibility of Streptococcus pneumoniae to fluorquinolones in Canada.* N Engl J Med 1999; 341: 233-239.
19. Ho, P.L., Yung, W.H., Tsang, D.N.C. y cols. *Increasing resistance of Streptococcus pneumoniae to fluoroquinolones: Results of a Hong Kong multi-centre study in 2000.* J Antimicrob Chemother 2001; 48: 659-665.
20. Syrogiannopoulos, G.A., Grivea, I.N., Fitoussi, F. y cols. *High prevalence of erythromycin resistance of Streptococcus pyogenes in Greek children.* Pediatr Infect Dis J 2001; 20: 863-868.
21. Cars, O., Molstad, S., Melander, A. *Variation in antibiotic use in the European Union.* Lancet 2001; 357: 1851-1853.
22. Goldstein, F.W. *Penicillin resistant Streptococcus pneumoniae: Selection by both beta-lactam and non beta-lactam antibiotics.* J Antimicrob Chemother 44: 141-144.
23. Alou, L., Ramírez, M., García-Rey, C., Prieto, J., de Lencastre, H. *Streptococcus pneumoniae isolates with reduced susceptibility to ciprofloxacin in Spain: Clonal diversity and appearance of ciprofloxacin-resistant epidemic clones.* Antimicrob Agents Chemother 2001; 45: 2955-2957.
24. McGee, Klugman, K.P. *Fluoroquinolone resistance among clinical isolates of Streptococcus pneumoniae belonging to international multiresistant clones.* J Antimicrob Chemother 2002; 49: 173-176.
25. Janoir, C., Podglajen, I., Kitzis, M.D., Poyart, C., Guttmann, L. *In vitro exchange of fluoroquinolone resistance determinants between Streptococcus pneumoniae and viridans streptococci and genomic organization of the parE-parC region in S. mitis.* J Infect Dis 1999; 180: 555-558.
26. Nyquist, A.C., Gonzales, R., Steiner, J.F., Sende, M.A. *Antibiotic prescribing for children with colds, upper respiratory tract infections and bronchitis.* JAMA 1998; 279: 875-877.
27. Ghaffar, F., Friedland, I.R., McCracken, G.H. Jr. *Dynamics of nasopharyngeal colonization by Streptococcus pneumoniae.* Pediatr Infect Dis J 1999; 18: 638-646.
28. Guillemot, D., Carbon, C., Balkau, B. y cols. *Low dosage and long treatment duration of β -lactam: Risk factors for carriage of penicillin-resistant Streptococcus pneumoniae.* JAMA 1998; 279: 365-370.
29. Morita, J.Y., Kahn, E., Thompson, T. y cols. *Impact of azithromycin on oropharyngeal carriage of group A Streptococcus and nasopharyngeal carriage of macrolide-resistant Streptococcus pneumoniae.* Pediatr Infect Dis J 2000; 19: 41-46.
30. Low, D.E. *Antimicrobial drug use and resistance among respiratory pathogens in the community.* Clin Infect Dis 2001; 33 (Suppl. 3): S206-S213.
31. Dagan, R., Klugman, K.P., Craig, W.A., Baquero, F. *Evidence to support the rationale that bacterial eradication in respiratory tract infection is an important aim of antimicrobial therapy.* J Antimicrob Chemother 2001; 47: 129-140.
32. Dagan, R., Leibovitz, E., Greenberg, D. y cols. *Early eradication of pathogens from middle ear fluid during antibiotic treatment of acute otitis media is associated with improved clinical outcome.* Pediatr Infect Dis J 1998; 17: 776-782.

33. Pechere, J.C. *Modelling and predicting clinical outcomes of antibiotic therapy*. Infect Med 1998; 15 (Suppl. E): 46-54.
34. Ball, P., Baquero, F., Cars, O. y cols. *Antibiotic therapy of community respiratory tract infections: Strategies for optimal outcomes and minimized resistance emergence*. J Antimicrob Chemother 2002; 49: 31-40.
35. Andes, D. *Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of antimicrobials in the therapy of respiratory tract infections*. Curr Opin Infect Dis 2001; 14: 165-172.
36. Craig, W.A. *Pharmacokinetic/Pharmacodynamic parameters: Rationale for antibacterial dosing of mice and men*. Clin Infect Dis 1998; 26: 1-12.
37. Jacobs, M.R. *Optimisation of antimicrobial therapy using pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters*. Clin Microb Infect 2001; 7: 589-596.
38. Soriano, F. *Lectura farmacodinámica de la susceptibilidad antibiótica a Streptococcus pneumoniae*. Med Clin (Barc) 1999; 113: 103-108.
39. Gilbert, D.N., Moellering, R.C., Jr., Sande, M.A. *Guía Sanford de terapéutica antimicrobiana*. Antimicrobial Therapy Inc., Dallas 2001.
40. Soriano, F. *Farmacodinamia: factor predictivo de eficacia*. An Esp Pediatr 2002; 56 (Supl. 1): 25-30.
41. Dagan, R., Leibovitz, E. *Bacterial eradication in the treatment of otitis media*. Lancet Infect Dis 2001; 2: 593-604.
42. García de Lomas, J., López Cerezo, I., Gimeno Cardona, C. y Grupo Español para la Vigilancia de los Patógenos Respiratorios (GEVIPAR). *Sensibilidad de los patógenos respiratorios en la comunidad de España: Resultados del estudio SAUCE*. An Esp Pediatr 2001; 56 (Supl. 1): 9-19.
43. Coates, A., Hu, Y., Bax, R., Page, C. *The future challenges facing the development of new antimicrobial drugs*. Nature Rev 2002; 1: 895-910.
44. Kaye, C.M., Allen, A., Perry, S. y cols. *The clinical pharmacokinetics of a new pharmacokinetically enhanced formulation of amoxicillin/clavulanate*. Clin Ther 2001; 23: 578-584.
45. Schrag, S.J., Peña, C., Fernández, J. y cols. *Effect of short-course, high dose amoxicillin therapy on resistant pneumococcal carriage*. JAMA 2001; 286: 49-56.

Ponencia

Antibióticos clásicos en Atención Primaria

J.C. Galán

Servicio de Microbiología, Hospital Ramón y Cajal, Madrid

Desde la descripción de los primeros agentes antibacterianos hasta la actualidad se ha comercializado un gran número de antibióticos. Su generalizado y excesivo consumo ha producido la aparición y diseminación de resistencia antibiótica, en la mayoría de las bacterias patógenas, así como en bacterias comensales y ambientales que contribuyen a extender la resistencia (1). Esta situación aumenta el riesgo de fracaso antibiótico y confiamos en que se descubran nuevas sustancias que resuelvan el problema de la resistencia antibiótica.

Es cierto que el incremento de la resistencia antibiótica es un fenómeno constante en todo el mundo, desgraciadamente no limitado al entorno hospitalario (brotes epidémicos de cepas productoras de betalactamasas de espectro extendido, BLEE) sino también en las infecciones adquiridas en la comunidad (diseminación de *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina, SARM), convirtiéndose en un serio problema en determinadas regiones del mundo. Sin embargo, la utilización de antibióticos cada vez con mayor espectro de acción, aunque cómodo, no es la única estrategia para intentar atajar el problema de la resistencia, e incluso en ocasiones puede llevar a mayores tasas de resistencia. Así, por ejemplo, un estudio reciente demuestra que los macrólidos de una dosis al día (azitromicina y diritromicina) son un 50% más propensos a causar resistencia a la eritromicina que otros macrólidos (eritromicina o claritromicina) (4). En este mismo sentido, la cefixima es menos eficiente que la amoxicilina (18% versus 90%) en la erradicación de *Streptococcus pneumoniae* de la orofaringe de los sujetos portadores sanos (3). Esta observación ha permitido sugerir que la disminución de la prescripción de aminopenicilinas respecto a cefalosporinas puede estar correlacionada con el incremento de la resistencia a las penicilinas en Francia (5).

La rápida espiral de descripción de resistencias y comercialización de nuevas moléculas, a veces nos hace olvidar antibióticos más clásicos que, años más tarde, redescubrimos (como la vancomicina para el tratamiento de las infecciones por SARM), o nuevas aplicaciones (betalactámicos con o sin inhibidores de betalactamasas en el tratamiento de *Mycobacterium tuberculosis* multirresistente), cuando el problema de la resistencia es alarmante y de difícil tratamiento con los antibióticos de primera línea.

El incremento de la resistencia nos conduce a asumir conceptos a veces erróneos. Existe la creencia popular, aunque individualmente negada, de que los antibióticos clásicos simplemente no sirven, y así se explica que para el tratamiento de faringoamigdalitis casi el 50% de los casos sean tratados con amoxicilina-ácido clavulánico y un 30% con macrólidos (azitromicina y claritromicina), y tan sólo un 2% con penicilina, cuando no se han descrito cepas resistentes a la penicilina en estreptococos beta hemolíticos y por el contrario la resistencia a los macrólidos (~20%) está en alza en este grupo de bacterias (1).

Analizaremos tres aspectos que, a nuestro parecer, permitirán valorar y reevaluar a los antibióticos clásicos frente a los antibióticos más modernos. Aquellas estrategias que directa o indirectamente reduzcan la resistencia antibiótica permitirán

reevaluar el empleo de antibióticos clásicos en los tratamientos empíricos para determinados agentes bacterianos. En este sentido, la vacunación masiva de la población frente a *S. pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* serotipo b debería reducir la resistencia a los antibióticos betalactámicos. Por otra parte, los fenómenos de incompatibilidad fenotípica deben ser explotados en los tratamientos antibióticos antes de recurrir a nuevos fármacos como tratamiento empírico de elección. Así, es prácticamente imposible encontrar betalactamasas (principal mecanismo de resistencia a los antibióticos betalactámicos) capaces de conferir resistencia simultáneamente a las cefalosporinas de tercera generación y a los inhibidores de betalactamasas. En este mismo sentido, en nuestro laboratorio hemos intentado analizar por qué en *H. influenzae*, que tiene dos betalactamasas, no se han descrito variantes ESBL o IR (12). Finalmente, un tercer aspecto hará referencia a los fenómenos de coselección, donde se discutirá la capacidad de algunos antibióticos para seleccionar resistencia simultáneamente en más de una especie bacteriana, o la mayor capacidad de algunos antibióticos, especialmente los modernos, de seleccionar cepas resistentes y coseleccionar resistencia a otros grupos de antibióticos (efectos de *hitchhiking*) (3, 6).

ESTRATEGIAS QUE REDUCEN LA RESISTENCIA: LA VACUNACIÓN

Los microorganismos patógenos, al producir síntomas clínicos de infección, deberían estar expuestos más frecuentemente a antibióticos y por tanto el riesgo de desarrollar resistencia sería mayor. Esta predicción, aunque llena de excepciones (*Neisseria meningitidis*, *Shigella dysenteriae* o *Bordetella pertussis*), tiene en *S. pneumoniae* y *H. influenzae*, dos de los principales patógenos respiratorios, dos buenos ejemplos. Cualquier estrategia que permita la reducción en el número de infecciones por una bacteria patógena en un determinado huésped, reduce la probabilidad de emergencia de mutantes resistentes por dos razones: 1) hay una reducción en el número de bacterias bajo presión selectiva, y 2) se reduce el número de ambientes selectivos diferentes (huéspedes diferentes con diferente respuesta inmunitaria).

La práctica totalidad de las infecciones invasivas cuyo agente causal es *H. influenzae* corresponde al serotipo b. El porcentaje de cepas resistentes a la ampicilina dentro de este serotipo es el doble que en el resto de los serotipos. Por tanto, *H. influenzae* serotipo b es un ejemplo de bacteria más patógena y resistente simultáneamente que otros miembros de esta especie. Así pues, la vacunación frente a *H. influenzae* serotipo b reduciría no sólo la incidencia de enfermedad invasiva sino también el número de cepas resistentes.

La vacunación masiva de la población ha disminuido la incidencia de enfermedad invasiva (>95%) (10). El porcentaje de cepas resistentes también ha disminuido en todas partes del mundo; sin embargo, esta reducción ha resultado menor de lo esperado, salvo en algunos países o áreas geográficas, como España, donde se ha observado un descenso del 10% a 15% en la resistencia a la ampicilina (9). En el mismo sentido, la implantación de la vacuna heptavalente frente a *S. pneumoniae* debería mostrar resultados similares o mejores que la vacunación frente a *H. influenzae* serotipo b. Los serotipos incluidos en la vacuna son los más frecuentemente aislados en niños (que representan aproximadamente 80% de los procesos invasivos) (8), y son la causa del 86% de la resistencia a la penicilina (7). Dentro de un escenario teórico, la implantación de la vacuna en España hubiera reducido en un 80% los casos de meningitis, y la resistencia a la penicilina entre un 20% y un 30%, lo que permitiría reconsiderar la incorporación de antibióticos betalactámicos clásicos en los tratamientos empíricos cuando se sospeche la presencia de *S. pneumoniae*.

FENÓMENOS DE INCOMPATIBILIDAD

Según los datos del Ministerio de Sanidad sobre prescripción antibiótica en nuestro medio, compatibles con otras fuentes internacionales, más del 60% de las prescripciones son de antibióticos betalactámicos. El principal mecanismo de resistencia a esta familia de antibióticos es por producción de betalactamasas. La estructura del centro activo de estas enzimas no les permite conferir resistencia simultáneamente a varios grupos de esta familia de antibióticos. Tal fenómeno, conocido como incompatibilidad fenotípica, debe ser explotado en los tratamientos antibióticos antes de recurrir a nuevos antibióticos como tratamiento empírico de elección.

La mayoría de las cepas de *Escherichia coli* portan una betalactamasa tipo TEM. Mutaciones en el gen *bla*_{TEM-1} pueden conferir resistencia a las cefalosporinas de tercera generación (BLEE) o a la asociación de un betalactámico más un inhibidor de betalactamasas (IRT). Sin embargo, en las BLEE aumenta la sensibilidad a los inhibidores y en las betalactamasas IRT aumenta la sensibilidad a las cefalosporinas de tercera generación. Por tanto, la administración combinada de cefalosporinas de tercera generación e inhibidores de betalactamasas podría reducir la resistencia a los compuestos betalactámicos en *E. coli*, sin necesidad de recurrir a nuevos antibióticos.

FENÓMENOS DE COSELECCIÓN

Existe un fenómeno de coselección de resistencia a macrólidos y betalactámicos en *S. pneumoniae*, pero no en *Streptococcus pyogenes*. En países como España y Francia existe una fuerte correlación entre la resistencia a la penicilina y la resistencia a los macrólidos. El fenómeno de coselección es asimétrico, puesto que los macrólidos casi seleccionan cinco veces más probablemente resistencia a los macrólidos y tres veces más resistencia a las penicilinas. Este mismo fenómeno ocurre con la resistencia a las fluoroquinolonas en *S. pneumoniae* y *S. pyogenes* que se observa prevalentemente en las cepas resistentes a los macrólidos. Este efecto de *hitchhiking* puede explicar el aislamiento de cepas, de origen pediátrico, con alta CMI de ciprofloxacino. Los estudios epidemiológicos realizados sobre *H. influenzae* revelan una fuerte selección mundial de las cepas con mayor número de genes de resistencia. Existe siempre una correlación significativa entre las cepas productoras de betalactamasas y la resistencia al cloranfenicol (respecto a las cepas no productoras de betalactamasas). No se ha detectado resistencia al cloranfenicol entre las cepas no productoras de betalactamasas, mientras que entre las productoras de betalactamasas los porcentajes oscilan entre el 5% de Europa (20% en España) y el 42% de Asia. Resultados similares se hallan con las tetraciclinas y el cotrimoxazol.

Un exceso de consumo de antibióticos produce una presión selectiva común frente a diferentes microorganismos. Así, se puede observar en diferentes países del mundo cómo corren de manera paralela los porcentajes de resistencia a la penicilina o la ampicilina en *S. pneumoniae* y *H. influenzae*. Cuando tengamos una alta proporción de cepas de *S. pneumoniae* resistentes a la penicilina habremos seleccionado con toda certeza *H. influenzae* resistentes a la ampicilina.

CONCLUSIONES

Aunque existe tendencia a ignorar o menospreciar el empleo de antibióticos clásicos, éstos aún tienen un hueco importante en el tratamiento empírico de algunas infecciones. Son antibióticos más eficientes en la erradicación del estado de portador que otros antibióticos más modernos, lo que finalmente repercute en menores tasas de resistencia. Si bien es cierto que el incremento de la resistencia antibiótica es un problema mundial, las campañas de vacunación masiva podrían contribuir a disminuir la resistencia en algunos de los patógenos respiratorios más frecuentes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Álvarez Carrera, A., Martínez Cantarero, A., Vidal Oliveras, M.D. y cols. *Prescripción de antibióticos en el paciente ambulatorio*. Aten Primaria 2002; 30: 490-495.
2. Gonzales, R., Malone, D.C., Maseli, J.H., Sande, M.A. *Excessive antibiotic use for acute respiratory infections in the United States*. Clin Inf Dis 2001; 33: 757-762.
3. Baquero, F., Baquero-Artigao, G., Cantón R., García-Rey, C. *Antibiotic consumption and resistance selection in Streptococcus pneumoniae*. J Antimicrob Chemother 2002; 50 (Suppl. 2): S19-S29.
4. García-Rey, C., Aguilar, L., Baquero, F., Casal, J., Dal-Ré, R. *Importance of local variations in antibiotics consumption and geographical differences of erythromycin and penicillin resistance in Streptococcus pneumoniae*. J Clin Microbiol 2002; 40: 159-164.
5. Baquero, F. *Antibiotic resistance of respiratory pathogens: An analysis and commentary on a collaborative surveillance study*. J Antimicrob Chemother 1996; 38 (Suppl. A): S117-S132.
6. Perez-Trallero, E., Fernández-Mazarrasa, C., García-Rey y cols. *Antimicrobial susceptibilities of 1,684 Streptococcus pneumoniae and 2,039 Streptococcus pyogenes isolates and their ecological relationships: Results of a 1-year (1998-1999) multicenter surveillance study in Spain*. Antimicrob Agents Chemother 2001; 45: 3334-3340.
7. Fenoll, A., Jado, I., Vicioso, D., Pérez, A., Casal, J. *Evolution of Streptococcus pneumoniae serotypes and antibiotic resistance in Spain: Update (1990-1996)*. J Clin Microbiol 1998; 36: 3447-3454.
8. Casado-Flores, J., Fenoll, A., Aristegui-Fernández, J. y cols. *Meningitis neumocócica en niños españoles: incidencia, serotipos y resistencia antibiótica. Estudio prospectivo multicéntrico*. An Esp Pediatr 2002; 57: 295-300.
9. Hoban, D., Felmingham, D. *The PROTEKT surveillance study: Antimicrobial susceptibility of Haemophilus influenzae and Moraxella catarrhalis from community-acquired respiratory tract infections*. J Antimicrob Chemother 2002; 50 (Suppl. 1): S49-S59.
10. Zhou, F., Bisgard, K., Yusuf, H. y cols. *Impact of universal Haemophilus influenzae type b vaccination starting at 2 months of age in the United States: An economic analysis*. Pediatrics 2002; 110: 653-661.
11. Jones, M. *Relationship between antibiotic resistance in Streptococcus pneumoniae and that in Haemophilus influenzae: Evidence for common selective pressure*. Antimicrob Agents Chemother 2002; 46: 3106-3107.
12. Galán, J.C., Baquero, M.R., Baquero, F. *The mutation Ser130Gly in ROB-1 β -lactamase confers resistance to clavulanate inhibition*. Abstract C1-1490, in program of Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago IL, 2001.

Ponencia

Nuevos antibióticos en Atención Primaria

J.P. Horcajada y J.A. Martínez

Servicio de Enfermedades Infecciosas, Institut Clínic d'Infeccions i Immunologia, Hospital Clínic Universitari, Barcelona

INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas, el espectro de los patógenos causantes de infecciones respiratorias de la comunidad ha cambiado debido a un aumento de las resistencias del neumococo y de otros patógenos respiratorios a la penicilina y a los macrólidos, y debido a una mejora en los métodos de detección de los microorganismos productores de neumonía atípica como *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae* y *Chlamydia pneumoniae* (1).

Según una reciente encuesta realizada a médicos de Atención Primaria, existe una marcada sensibilidad ante las resistencias bacterianas en el colectivo, si bien hay cierta tendencia a infraestimar la resistencia del neumococo a la penicilina y a las cefalosporinas (2).

La resistencia del neumococo a la penicilina y a los macrólidos en España ha pasado de menos de un 10% en los años 1980 a más del 30% en la década de 1990 (3). Según el reciente estudio SKAR, que analiza las resistencias del neumococo en atención primaria, el 47,5% de las más de las 2400 cepas de neumococo estudiadas presentaba resistencia a la penicilina, un 35% a los macrólidos, un 16,4% a las cefalosporinas y un 2,6% a las nuevas fluoroquinolonas. Así mismo, actualmente, el 30% de los estreptococos beta hemolíticos productores de amigdalitis son resistentes a los macrólidos. También *Haemophilus influenzae* ha aumentado su resistencia a la ampicilina (35%) y a la claritromicina (25%) en los últimos años.

El aumento de las resistencias de los patógenos respiratorios a la penicilina y a los macrólidos ha conducido al desarrollo de nuevas estrategias en política de antibióticos, así como a la aparición de nuevas moléculas activas frente estos microorganismos. Entre los nuevos antibióticos de aplicación en atención primaria destacan aquellos que presentan una buena actividad frente a grampositivos, como son las nuevas fluoroquinolonas (levofloxacin y moxifloxacin) y los cetólidos, cuyo representante es la telitromicina.

LEVOFLOXACINO

Es una fluoroquinolona relativamente nueva cuya estructura es la forma levógira del ofloxacin. Actúa inhibiendo las dos enzimas diana principales de la fluoroquinolonas: la DNA girasa y la topoisomerasa IV. Merced a su mayor acción sobre la topoisomerasa IV es más activa que ciprofloxacino frente al neumococo y otros grampositivos, aunque menos activa que otras fluoroquinolonas más recientes como moxifloxacin. Mantiene actividad frente a gramnegativos, incluyendo *H. influenzae* y enterobacterias, y es activa frente a patógenos respiratorios intracelulares atípicos como *Legionella* spp., *Chla-*

Tabla 1. Espectro antimicrobiano de levofloxacin.

Microorganismos	CMI ₉₀ (mg/l)
Cocos grampositivos	
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,5
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1
Gramnegativos	
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,06
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0,06
<i>Escherichia coli</i>	0,5
<i>Klebsiella</i> spp.	0,5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4
Microorganismos "atípicos"	
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	0,25
<i>Legionella pneumophila</i>	0,06
<i>Chlamydia psittaci</i>	0,12

mydia spp. y *Mycoplasma* (Tabla 1). Una de las ventajas más importantes de esta molécula es su excelente biodisponibilidad por vía oral, cercana al 100%, que le permite alcanzar concentraciones séricas y tisulares muy por encima de las concentraciones mínimas inhibitorias para los patógenos respiratorios habituales. El pico sérico con una dosis de 50 mg por vía oral es de 5-6 mg/l. Se debe tener en cuenta que su absorción por vía oral puede verse disminuida con el empleo de antiácidos y preparados de hierro. Se metaboliza parcialmente en el hígado sin utilizar la vía del citocromo P-450, y el 80% del fármaco se elimina en forma activa por vía renal, lo cual le hace idóneo para el tratamiento de infecciones urinarias. En caso de insuficiencia renal se deben ajustar las dosis. Su vida media es de 7 horas, por lo que puede emplearse en una dosis diaria. En estudios clínicos ha demostrado su eficacia en el tratamiento de la neumonía de la comunidad leve y moderada, con tasas de respuesta clínica del 86% al 95% en varios

estudios aleatorizados, siendo su eficacia similar a la de las cefalosporinas de tercera generación (4). Es tan eficaz como cefaclor, cefuroxima, claritromicina y moxifloxacin en las exacerbaciones de la bronquitis crónica. De hecho, actualmente se incluye en las recomendaciones de tratamiento empírico de la neumonía comunitaria, y de las exacerbaciones de la bronquitis crónica, especialmente si se sospecha infección por neumococo resistente a la penicilina o infección por patógenos atípicos (5, 6). Ha demostrado ser eficaz en sinusitis aguda frente a amoxicilina-ácido clavulánico y claritromicina. Se ha probado con éxito a dosis habituales (500 mg/24 h) en infecciones no complicadas de partes blandas y en infecciones urinarias. A dosis altas (750 mg/24 h) es tan eficaz como ticarcilina-ácido clavulánico en el tratamiento de las infecciones complicadas de partes blandas. Levofloxacin presenta un perfil excelente de tolerabilidad, sin evidencia de fototoxicidad, efectos secundarios hepáticos ni cardíacos, como los han presentado algunas fluoroquinolonas nuevas, incluso en tratamientos de larga duración (7). Aunque recientemente se han descrito fracasos aislados con levofloxacin en infecciones por neumococo resistente a las fluoroquinolonas (8), levofloxacin evita la aparición de resistencias en el neumococo mejor que ofloxacin, ciprofloxacino y esparfloxacino *in vitro* e *in vivo*, porque tiene menor capacidad de inducir la aparición de mutantes resistentes (9). La prevalencia de resistencia a las quinolonas en los grampositivos no ha aumentado sustancialmente en los últimos años, manteniéndose en un 2% a pesar del amplio uso de estos fármacos tanto en el ámbito hospitalario como en la comunidad.

Qué aporta

- Actividad muy aceptable frente al neumococo resistente a la penicilina y los macrólidos.
- Biodisponibilidad por vía oral cercana al 100%.
- Seguridad en el tratamiento empírico de infecciones respiratorias de la comunidad.
- Administración en dosis única diaria.
- Excelente perfil de tolerabilidad.

Inconvenientes

- Menor experiencia que con antibióticos clásicos.
- Posibilidad de incrementar las resistencias a las quinolonas en enterobacterias.
- Reciente detección de resistencias del neumococo a las nuevas fluoroquinolonas.

Tabla 2. Espectro antimicrobiano de moxifloxacino.

Microorganismos	CMI ₉₀ (mg/l)
Cocos grampositivos	
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,12
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,25
<i>Streptococcus viridans</i>	0,25
Gramnegativos	
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,06
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0,06
<i>Escherichia coli</i>	0,5
<i>Klebsiella</i> spp.	0,5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	8
Microorganismos "atípicos"	
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	0,25
<i>Legionella pneumophila</i>	0,06
<i>Chlamydia psittaci</i>	0,06
Microorganismos anaerobios	
De la orofaringe*	0,5
<i>Bacteroides</i> spp.	<2

*Excepto *Fusobacterium* (CMI₉₀ 2 mg/l).

MOXIFLOXACINO

Es una nueva fluoroquinolona cuya estructura química le confiere una mayor actividad bactericida frente a cocos grampositivos que la de las fluoroquinolonas clásicas, manteniendo a la vez una buena actividad frente a gramnegativos. Actúa inhibiendo las dos enzimas diana principales de las fluoroquinolonas (la DNA girasa y la topoisomerasa IV), de forma que su espectro antibacteriano es más amplio y su actividad se ve poco afectada por mutaciones en una de las dos enzimas. Es una de las fluoroquinolonas más activas frente al neumococo, incluyendo cepas resistentes a la penicilina y a los macrólidos (10). Moxifloxacino también es activo frente a *Streptococcus pyogenes* y frente a *Staphylococcus aureus* sensible a la meticilina. Mantiene actividad frente a gramnegativos como *H. influenzae*, *H. parainfluenzae* y *Moraxella catarrhalis*, y además frente a enterobacterias, aunque en menor medida que ciprofloxacino, siendo pobre su actividad frente a *Pseudomonas aeruginosa*. Es activa frente a patógenos respiratorios intracelulares atípicos y también frente a anaerobios, de forma que su espectro de actividad es especialmente amplio (10) (Tabla 2). Su biodisponibilidad por vía oral es muy elevada

(90%). Con 400 mg por vía oral se alcanza un pico sérico de 3 mg/dl. Teniendo en cuenta las CMI tan bajas frente a los patógenos respiratorios (Tabla 2), con este pico sérico moxifloxacino posee un cociente inhibitorio muy elevado (12 para el neumococo, 50 para *H. influenzae*), de forma que la posibilidad de aparición de mutantes resistentes es muy baja. Su absorción también se ve afectada por la administración de antiácidos. Su metabolismo es fundamentalmente hepático, sin utilizar la vía del citocromo P-450, y sólo se elimina un 20% del fármaco activo por vía renal. No precisa ajuste de dosis en caso de insuficiencia renal. Tiene una vida media de 12 horas. Los efectos secundarios más frecuentes son las molestias gastrointestinales. Se ha asociado con una prolongación del QTc, pero sin trascendencia clínica hasta la fecha. La dosis recomendada es de 400 mg por vía oral cada 24 horas (10). Su eficacia clínica ha sido demostrada en estudios amplios y bien diseñados de pacientes con neumonía de la comunidad, exacerbación de la bronquitis crónica y sinusitis aguda. Ha mostrado tasas de eficacia de más del 90% y resultó ser igual o superior a los antibióticos comparadores como claritromicina, cefuroxima-axetil y dosis altas de amoxicilina (11-13). Las indicaciones actuales son la neumonía adquirida en la comunidad (10 días de tratamiento), las exacerbaciones de la bronquitis crónica (5 días de tratamiento) y la sinusitis bacteriana aguda (10 días de tratamiento).

Qué aporta

- Gran espectro antimicrobiano: grampositivos, gramnegativos, patógenos atípicos y anaerobios.
- Gran actividad frente al neumococo resistente a la penicilina y los macrólidos.
- Seguridad en el tratamiento empírico de infecciones respiratorias de la comunidad.
- Administración en dosis única diaria.
- Escasas interacciones medicamentosas.

Inconvenientes

- Menos experiencia que con antibióticos clásicos.
- Posibilidad de incrementar las resistencias a las quinolonas en enterobacterias.

Tabla 3. Espectro antimicrobiano de telitromicina.

Microorganismos	CMI ₉₀ (mg/l)
Cocos grampositivos	
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,12
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,06
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0,12
Grampositivos resistentes a macrólidos	
<i>Staphylococcus aureus</i>	128
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,12
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0,25
Gramnegativos	
<i>Haemophilus influenzae</i>	2
Microorganismos "atípicos"	
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	0,06
<i>Legionella pneumophila</i>	0,06
<i>Chlamydia psittaci</i>	0,25

- Reciente detección de resistencias del neumococo a las nuevas fluoroquinolonas.

TELITROMICINA

Es un agente antibacteriano semisintético de una nueva familia de antibióticos, los cetólidos, relacionada con los macrólidos. La telitromicina inhibe la síntesis de proteínas bacterianas mediante su unión al RNA ribosomal. A diferencia de los macrólidos que se unen al ribosoma mediante un único enlace, la telitromicina presenta mayor afinidad al establecer enlaces en dos lugares de unión diferentes con el RNA ribosomal. Esta unión es diez veces más potente que la que establece la eritromicina y seis veces más que la de la claritromicina. De esta forma la telitromicina presenta una mayor actividad antibacteriana frente al neumococo, siendo su efecto bactericida, a diferencia de los macrólidos, que son bacteriostáticos (14). La frecuencia de aparición de

resistencias *in vitro* al enfrentar al neumococo a concentraciones crecientes de antibióticos es 10 a 20 veces más baja con telitromicina que con los macrólidos (15). Telitromicina es activa frente al neumococo sensible y resistente a la penicilina y a los macrólidos (16); también lo es frente al neumococo resistente a las fluoroquinolonas. Es activa frente a otras bacterias grampositivas, como el estreptococo beta hemolítico del grupo A, *S. pyogenes* y *S. aureus* sensible a la meticilina, bacterias aerobias gramnegativas como *M. catarrhalis*, *H. influenzae* y *H. parainfluenzae* (aunque con CMI más elevada para estos dos últimos). También es activa frente a microorganismos intracelulares causantes de neumonía atípica (14) (Tabla 3). La absorción de telitromicina es rápida y aceptable tras su administración oral. Su biodisponibilidad es del 57% y se distribuye rápidamente en los tejidos, alcanzando en ellos concentraciones superiores a las plasmáticas (14). Los estudios clínicos se han realizado en pacientes con neumonía de la comunidad, exacerbación de bronquitis crónica, sinusitis aguda y faringoamigdalitis. En la neumonía durante 7-10 días ha sido eficaz, mostrando índices de curación similares a los de amoxicilina, claritromicina y trovafloxacin (90% a 100%). En exacerbaciones de bronquitis crónica y en sinusitis aguda, 5 días de telitromicina fueron tan eficaces como 10 días de amoxicilina-ácido clavulánico. En faringoamigdalitis, 5 días de telitromicina fueron equivalentes a 10 días de claritromicina y de fenoximetilpenicilina. Actualmente las indicaciones de la telitromicina en adultos son la neumonía adquirida en la comunidad leve o moderada, la exacerbación de la bronquitis crónica por sobreinfección y la sinusitis aguda, y como fármaco alternativo en la amigdalitis y la faringitis producidas por estreptococo beta hemolítico del grupo A. La dosificación recomendada es de 800 mg al día por vía oral con distinta duración del tratamiento según el proceso (5 a 10 días) (14). Entre sus efectos adversos destacan por su mayor frecuencia los gastrointestinales, especialmente la diarrea. Son menos frecuentes las náuseas, el aumento de enzimas hepáticas, los trastornos del sueño, el nerviosismo y la urticaria. Se han descrito aumentos del intervalo QT al administrar telitromicina con cisaprida, astemizol y terfenadina, así como importante vasoconstricción al administrarla con ergóticos, por lo que estas combinaciones están contraindicadas.

Qué aporta

- Gran actividad frente al neumococo sensible o resistente a la penicilina y los macrólidos.
- Espectro antibacteriano específico para grampositivos respiratorios, algunos gramnegativos respiratorios y patógenos atípicos.
- Dificultad para inducir resistencias.
- Comodidad de administración y posibilidad de pautas cortas.
- Escasos efectos secundarios.

Tabla 4. Indicaciones de los nuevos antibióticos en Atención Primaria.

Proceso	Primera elección	Alternativa
Neumonía comunitaria	Telitromicina Nuevas fluoroquinolonas Amoxicilina + macrólido	
Agudizaciones de EPOC	Nuevas fluoroquinolonas	
Sinusitis	Amoxicilina-ácido clavulánico Telitromicina	
Otitis media aguda	Amoxicilina-ácido clavulánico Telitromicina	Nuevas fluoroquinolonas
Faringoamigdalitis	Amoxicilina	Telitromicina
Cistitis no complicadas	Fosfomicina Amoxicilina-ácido clavulánico Fluoroquinolonas	
Infecciones de partes blandas	Amoxicilina-ácido clavulánico Nuevas fluoroquinolonas	

Inconvenientes

- Menos experiencia que con antibióticos clásicos.

CONCLUSIONES

En la Tabla 4 se resumen las indicaciones actuales de los nuevos antibióticos en Atención Primaria. Su objetivo principal es asegurar una mejor cobertura antibiótica dado el aumento de resistencias a los antibióticos utilizados hasta ahora, sobre todo en los patógenos causantes de infecciones de vías respiratorias. Las nuevas fluoroquinolonas y la telitromicina resultan fármacos óptimos para este cometido, de forma que pueden considerarse de primera elección especialmente en aquellos casos en que exista sospecha de infección por microorganismos resistentes a los tratamientos utilizados hasta ahora.

BIBLIOGRAFÍA

- Bartlett, J.G., Mundy, L.M. *Community-acquired pneumonia*. N Engl J Med 1995; 333: 1618-1624.
- Ripoll, M.A., Orero, A., Prieto, J. *Resistencias bacterianas. Opinión de los médicos de Atención Primaria españoles*. Medicina General 2000; 25: 539-545.
- García de Lomas y Grupo Español para la Vigilancia de Patógenos Respiratorios. *Situación epidemiológica actual y resistencia de los patógenos respiratorios en España*. Med Clin (Barc) 1998; 110 (Supl. 1): 44-51.
- Hurst, M., Lamb, H.M., Scott, L.J., Figgitt, D.P. *Levofloxacin: An updated review of its use in the treatment of bacterial infections*. Drugs 2002; 62: 2127-2167.
- Bartlett, J.G., Breiman, R.F., Mandell, L.A. y cols. *Community-acquired pneumonia in adults: Guidelines for management*. Clin Infect Dis 1998; 26: 811-838.
- Álvarez, F., Bouza, E., García-Rodríguez, J.A. y cols. *Uso de antimicrobianos en la exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica*. Segundo tema de Consenso de la Revista Española de Quimioterapia 2001.
- Ortega, M., Soriano, A., García, S. y cols. *Tolerability and safety of levofloxacin long-term treatment*. Rev Esp Quimioterap 2000; 13: 263-266.
- Davidson, R., Cavalcanti, R., Brunton, J.L. y cols. *Resistance to levofloxacin and failure of treatment of pneumococcal pneumonia*. N Engl J Med 2002; 346: 747-750.
- Drugeon, H., Juvin, M., Bryskier, A. *Relative potential for selection of fluoroquinolones-resistant Streptococcus pneumoniae strains by levofloxacin: Comparison with ciprofloxacin, sparfloxacin and ofloxacin*. J Antimicrob Chemother 1999; 43 (Suppl. C): 55-59.
- Barman Balfour, J.A., Lamb, H.A. *Moxifloxacin. A review of its clinical potential in the management of community-acquired respiratory tract infections*. Drugs 2000; 59: 115-139.
- Fogarty, C., Grossman, C., Williams, J. y cols. *Efficacy and safety of moxifloxacin vs clarithromycin for community-acquired pneumonia*. Infect Med 1999; 16: 748-763.
- Wilson, R., Kubin, R., Ballin, I. y cols. *Five day moxifloxacin therapy compared with 7 day clarithromycin therapy for the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis*. J Antimicrob Chemother 1999; 44: 501-513.
- Burke, T., Villanueva, C., Mariano Jr., H. y cols. *Comparison of moxifloxacin and cefuroxime axetil in the treatment of acute maxillary sinusitis*. Clin Ther 1999; 21: 1664-1677.
- Barman Balfour, J.A., Figgitt, D.P. *Telithromycin*. Drugs 2001; 61: 815-831.
- Davies, T. y cols. *In vitro development of resistance to telithromycin. (HMR 3647) four macrolides, clindamycin, and pristinamycin in Streptococcus pneumoniae*. Antimicrob Agents Chemother 2000; 44: 414-417.
- Morosini, I., Canton, R., Loza, E. y cols. *In vitro activity of telithromycin against Spanish Streptococcus pneumoniae isolates with characterized macrolide resistance mechanisms*. Antimicrob Agents Chemother 2001; 45: 2427-2431.

Ponencia

¿Es posible el tratamiento etiológico en Atención Primaria?

J.L. Cañada Merino

Centro de Salud de Algorta, Vizcaya

INTRODUCCIÓN

Desde el punto de vista de la atención primaria podríamos comenzar diciendo que, si bien es posible el tratamiento etiológico, es muy poco probable en la mayoría de las infecciones que acontecen dentro de la comunidad y con diagnóstico enteramente ambulatorio. Hoy por hoy existen muy pocas enfermedades de naturaleza infecciosa en las cuales podamos establecer un diagnóstico de certeza por medio de la identificación del microorganismo causante. Por ello debemos comenzar señalando que la mayor parte de las infecciones diagnosticadas en los Centros de Salud por los médicos de atención primaria seguirán siendo tratadas desde un punto de vista empírico, pero dirigido frente a la bacteria más probablemente involucrada en la infección.

CARACTERÍSTICAS DE LA INFECCIÓN EN LA COMUNIDAD

- De naturaleza aguda: la mayor parte de las infecciones que un médico de atención primaria atiende en su consulta son agudas. Generalmente son de aparición brusca y de desaparición también rápida, y sin dejar secuela alguna en la mayor parte de las ocasiones.
- En pacientes habitualmente sanos: la mayoría de los pacientes que atendemos en las consultas son pacientes aparentemente sanos, o que aunque tengan algún tipo de enfermedad crónica más o menos llamativa, ésta no representa un verdadero factor de riesgo para que una infección pueda afectar en gran medida a su salud o influya en mayor o menor medida en la evolución de la infección en cualquier sentido.
- Manifestaciones localizadas: la aparición del foco infeccioso nos va a proporcionar la clave para realizar el diagnóstico sindrómico y de esta forma ponernos sobre la pista del agente causal más probable, además de ayudarnos en la realización del análisis microbiológico mediante las pruebas del laboratorio de microbiología.
- Autolimitadas: una buena parte de las infecciones de la comunidad tienen una evolución en principio benigna y autolimitada, tendiendo a la curación espontánea como ocurre generalmente con casi todas las gastroenteritis o las bronquitis agudas.

- Habitualmente son de etiología múltiple: es muy poco frecuente en atención primaria que un proceso infeccioso sea causado por un solo microorganismo. Por ejemplo, una infección de orina puede estar producida por bacterias diferentes, aunque la mayor parte de las infecciones estén producidas por *Escherichia coli*. Por otra parte también es posible que un mismo microorganismo este relacionado con varios cuadros clínicos diferentes, como por ejemplo *Streptococcus pyogenes*, que es productor de la amigdalitis aguda y se relaciona asimismo con impétigo.
- Sólo una parte de las infecciones precisan tratamiento antibiótico, y éste será empírico en la mayoría de los casos. Sólo cuando tengamos acceso, desde la atención primaria, a un diagnóstico rápido y siempre que este diagnóstico sea lo suficientemente sensible y específico, estaremos en condiciones de prescribir un antibiótico como tratamiento etiológico. Solamente con estas condiciones de rapidez, sensibilidad y especificidad adecuadas podremos actuar de forma no empírica; condiciones que son difíciles de adecuar hoy por hoy a las consultas de atención primaria.

TIPOS DE PACIENTES EN ATENCIÓN PRIMARIA

- Sanos: la mayoría de los pacientes atendidos en la consulta son sanos, o al menos aparentemente sanos, ya que si nos basamos en la definición que da sobre esta situación la conferencia de Alma Ata difícilmente podremos encontrar pacientes a quienes clasificar como sanos en su totalidad.
- Broncópatas: la EPOC, así como la bronquitis crónica sin limitación del flujo aéreo, son enfermedades de una elevada prevalencia en nuestras consultas. Muchos de estos pacientes pueden recibir tratamiento antibiótico a lo largo del año.
- Diabéticos: en este grupo podemos incluir tanto a los dependientes como a los no dependientes de insulina. También podemos incluir las alteraciones metabólicas, como las dislipidemias. Este grupo de pacientes también son más susceptibles de adquirir una infección a lo largo de la evolución de su proceso de base.
- Hipertensos: la hipertensión arterial posiblemente sea, exceptuando las enfermedades infecciosas, el apartado donde el médico de atención primaria encuentra su principal objetivo, tanto desde el punto de vista diagnóstico como terapéutico, sobre todo ahora que las cifras de tensión arterial óptimas son cada vez más bajas. Este grupo de pacientes no necesariamente son más propensos a una infección, pero hay que tener presente que habitualmente son enfermos polimedicados, circunstancia a considerar en el momento de la prescripción antibiótica.
- Cardiópatas: tanto los pacientes con cardiopatía isquémica como aquellos con insuficiencia cardiaca congestiva crónica, aunque no siempre son seguidos y evaluados directamente por el médico de atención primaria, sí son pacientes de un elevado riesgo de infección, por la posible descompensación hemodinámica que pueden presentar ante ella.
- Nefrópatas: la insuficiencia renal crónica terminal, por sus frecuentes ingresos hospitalarios, es una enfermedad sobre la que hay que tener una especial atención debido a la precaución con que se debe instaurar un tratamiento antibiótico.
- Inmunodeprimidos: una parte de los pacientes de las consultas de atención primaria padecen un cierto grado de afectación inmunitaria debido al uso frecuente de corticoterapia.
- Ancianos: este grupo de pacientes, cada vez más numeroso, tiene un doble riesgo frente a la infección. Por una parte, el riesgo propio de la edad, y por otro la condición de que muchos de ellos están en residencias de la tercera edad, situación que conlleva una mayor posibilidad de transmisión de enfermedades infecciosas.

TIPOS DE INFECCIONES EN ATENCIÓN PRIMARIA

Respiratorias

Las infecciones de vías respiratorias son la causa más frecuente de consulta en atención primaria, fundamentalmente las de vías altas. Cuando nos encontramos ante una amigdalitis aguda, con amígdalas exudativas y edematosas, acompañada de fiebre y adenopatías laterocervicales, hay una gran probabilidad de que estemos ante una infección por *Streptococcus pyogenes*. En este caso concreto sí sería posible su confirmación por medio de una técnica de diagnóstico rápido como es la coaglutinación. De esta forma podría estar indicado su uso, aunque bien es cierto que no es una técnica habitual en atención primaria y tan sólo suele utilizarse en algunas consultas de pediatría. En el resto de las infecciones de vías altas, como

las otitis medias y las sinusitis agudas, no existe hoy por hoy técnica alguna que nos ponga de manifiesto de una manera rápida la etiología microbiana de la infección. En el caso de las infecciones agudas de vías bajas sí es posible un diagnóstico etiológico rápido de ciertas neumonías, como es el caso de las producidas por *Legionella pneumophila* y *Streptococcus pneumoniae* tras la determinación de su antígeno en orina. De todas formas, a pesar de que el neumococo es el principal y más frecuente de los microorganismos causantes de neumonía adquirida en la comunidad, en estos momentos la técnica del antígeno en orina es poco útil para la atención primaria por problemas de logística, pues los laboratorios de microbiología se encuentran alejados de los Centros de Salud.

Gastrointestinales

Siendo la mayor parte de las infecciones gastrointestinales autolimitadas, no sólo no hay que realizar un tratamiento etiológico frente al posible microorganismo causal, sino que en la mayor parte de los casos no hay que administrar tratamiento antibiótico alguno. Sólo en el caso de infección por *Helicobacter pylori*, cuando administramos tratamiento erradicador nos encontramos ante una situación clara de tratamiento etiológico.

Genitourinarias

Las infecciones de vías urinarias son otro caso claro de posible tratamiento etiológico siempre que se realice urocultivo, pero también es cierto que esta técnica es muy poco utilizada en atención primaria debido al uso tan extendido que se hace de las tiras reactivas para la determinación de leucocituria y de nitritos en orina. En lo referente a las enfermedades de transmisión sexual nos encontramos ante otro caso claro de tratamiento etiológico indispensable.

Sistema nervioso central

Las infecciones del SNC son lo suficientemente graves como para no ser tratadas desde la atención primaria. Tan sólo apuntar la posibilidad de que, ante un paciente con sospecha fundada de esta enfermedad en una visita domiciliaria, es aconsejable que se le administre una dosis de penicilina o ceftriaxona por vía parenteral (si es posible por vía intravenosa) en su mismo domicilio, antes de enviarlo luego urgentemente al hospital. Este tratamiento antibiótico previo a la hospitalización se asocia claramente a una menor mortalidad en la enfermedad meningocócica.

Piel y mucosas

En atención primaria vemos fundamentalmente dermatosis con una especial tendencia a producir pus y causadas principalmente por estafilococos y estreptococos, afectando tanto a la piel como a los anejos cutáneos e incluso invadiendo el tejido celular subcutáneo. No es práctica habitual realizar cultivo y el tratamiento es fundamentalmente empírico.

TIPOS DE DIAGNÓSTICO EN ATENCIÓN PRIMARIA

Exploración física

Segue siendo un procedimiento indispensable para todo médico y debe seguir a la realización de una exhaustiva historia clínica. Nos pondrá sobre la pista de la posible etiología infecciosa del proceso y de la localización del posible foco de infección.

Análisis generales

Existen algunas determinaciones, como la proteína C reactiva y la velocidad de sedimentación globular o datos del hemograma, que nos pueden avisar sobre la etiología microbiana, pero son datos muy inespecíficos. Algunas determinaciones bioquímicas, como las concentraciones muy elevadas de transaminasas, nos pueden acercar al diagnóstico de una hepatitis viral, pero todos estos datos deben estar avalados por un diagnóstico microbiológico.

Diagnóstico por la imagen

Hoy por hoy, la radiografía de vías respiratorias, junto con los datos de la exploración física, son las dos herramientas con que un médico de atención primaria debe manejarse para diagnosticar casi todas las infecciones de vías respiratorias, que representan la mayoría de los motivos de consulta de naturaleza infecciosa.

Diagnóstico microbiológico

En este tipo de diagnóstico es un requisito indispensable el aislamiento del microorganismo causal, o bien detectar la huella inmunitaria que deja a su paso por el huésped. En muchas ocasiones es necesario utilizar técnicas invasivas y molestas, incluso peligrosas, que hacen que este diagnóstico etiológico no sea del todo una técnica habitual lógica en la consulta de atención primaria. Por otra parte, conviene señalar que, en un afán de acercar el laboratorio a la práctica ambulatoria, aparecen técnicas de diagnóstico rápido que en ciertos casos pueden ser una herramienta útil y manejable para los médicos de atención primaria.

ANTIBIÓTICOS UTILIZADOS EN ATENCIÓN PRIMARIA

En la práctica médica de atención primaria, un médico debe conocer y estar familiarizado con todos los grupos terapéuticos más importantes, como pueden ser los corticosteroides, los antiasmáticos o los antihipertensivos. Asimismo debe conocer todas las familias de antibióticos, pero también es del todo aconsejable y prudente que el uso de dichos antibióticos quede reducido a dos o tres moléculas de cada familia. Para un médico de primaria es suficiente conocer en profundidad dos o tres betalactámicos, un representante de cada uno de los miembros del grupo macrólidos, azálidos y cetólidos, y por último una molécula de cada generación de quinolonas. El conocimiento suficiente de las características, tanto farmacocinéticas como farmacodinámicas, y la experiencia en su uso, creemos que es más que suficiente para una prescripción racional.

BIBLIOGRAFÍA

- Anthonisen, N.R., Manfreda, J., Warren, C.P.W., Hershfield, E.S., Harding, G.K.M., Nelson, N.A. *Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease*. Ann Intern Med 1987; IP6: 196-204.
- Bartlett, J.G., Breiman, R.E., Mandell, L.A., File, T.M. *Community-acquired pneumonia in adults. Guidelines for management*. Clin Infect Dis 1998; 26: 811-838.
- Bisno, A.L., Gerber, M.A., Gwaltney, J.M., Kaplan, E.L., Schwartz, R.H. *Diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: A practice guideline*. Clin Infect Dis 1997; 25: 574-583.
- Cabellos, C., Navas, E., Martínez-Lacasa, J., Gatell, J.M. *Infecciones del sistema nervioso central*. En: Aguado, J.M., Almirante, B., Fortún, J. (Eds.). Protocolos Clínicos SEIMC 2002; 2: 3-26.
- Facklam, R.R. *Screening for streptococcal pharyngitis: Current technology*. Infect Med 1997; 891-898.
- Falguera, M., Gudiol, F., Sabriá, M., Álvarez-Lerma, E., Cordero, E. *Infecciones en el tracto respiratorio inferior*. En: Aguado, J.M., Almirante, B., Fortún, J. (Eds.). Protocolos Clínicos SEIMC 2002; 3: 3-42.
- Frias, J., Gomis, M., Prieto, J. y cols. *Tratamiento antibiótico empírico inicial de la neumonía adquirida en la comunidad*. Rev Esp Quimioterap 1998; 11: 255-261.
- Grossman, R.F. *Guidelines for the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis*. Chest 1997; 112 (Suppl.): 310S-35S.
- Gwaltney, J.M. Jr. *Acute community-acquired sinusitis*. Clin Infect Dis 1996; 23: 1209-1225.
- Heikkinen, T., Ruuskanen, O. *Signs and symptoms predicting acute otitis media*. Arch Pediatr Adolesc Med 1995; 149: 26-29.
- Mensa, J., Gatell, J.M., Jiménez de Anta, M.T., Prats, G., Domínguez-Gil, A. *Guía de terapéutica antimicrobiana*, 12ª ed. Masson, Barcelona 2002.
- Pigrau, C., Horcajada, J.C., Cartón, J.A., Pujol, M. *Infección urinaria*. En: Aguado, J.M., Almirante, B., Fortún, J. (Eds.). Protocolos Clínicos SEIMC 2002; 4: 3-30.
- Rodrigo, C., Del Castillo, F., García Martín, F., Moreno, D., Ruiz Contreras, J. *Infecciones de las vías respiratorias superiores*. En: Aguado, J.M., Almirante, B., Fortún, J. (Eds.). Protocolos Clínicos SEIMC 2002; 3: 3-30.
- Saint, S., Bent, S., Vittinghoff, E., Grady, D. *Antibiotics, in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. A meta-analysis*. JAMA 1995; 273: 957-960.
- Sethi, S. *Infectious exacerbations of chronic bronchitis: Diagnosis and management*. J Antimicrob Chemother 1999; 43 (Suppl. A): 97-105.

Ponencia

¿Tratamiento empírico o tratamiento basado en la evidencia?

J.E. García Sánchez, E. García Sánchez y M.J. Fresnadillo

Departamento de Microbiología, Hospital Universitario de Salamanca, Paseo de San Vicente 108, 37007 Salamanca

El tratamiento de las infecciones, tanto en la comunidad como en el hospital, debe basarse siempre en datos probados científicamente. Ni las opiniones personales sin sustrato científico, ni la costumbre, ni la transmisión oral, ni la información de la industria (sin pasar por el tamiz del análisis crítico y profundo) son métodos válidos de selección terapéutica.

En todos los ámbitos, pero particularmente en la comunidad, a la hora de obtener información probada científicamente y establecer un tratamiento adecuado, el facultativo puede optar por una de las siguientes “filosofías”: o se decanta por los principios de la “medicina basada en la evidencia”, es decir, en las pruebas, o bien lo hace atendiendo a los de la llamada “terapia empírica”. En cualquier caso, la terapia en la comunidad suele ser empírica.

Hay muchas razones que justifican el empirismo en la comunidad, la mayor parte de ellas de índole microbiológica. Posiblemente la más determinante sea la disponibilidad, o mejor dicho la “indisponibilidad”, de laboratorios de microbiología. Aparentemente, a la mayoría de las Administraciones Sanitarias Autonómicas, como en su día ocurría con la Administración Central, no les preocupa mucho dotar de laboratorios de microbiología a los Centros de Salud ni que la Asistencia Primaria tenga un fácil acceso a la microbiología, y si les preocupa lo disimulan muy bien, ya que el olvido es tan manifiesto que hasta los propios facultativos no tienen conciencia ni son conscientes de la posibilidad de acceso a la microbiología comunitaria. Además, particularmente en las infecciones de vías respiratorias, muy frecuentes en la Comunidad, no siempre es fácil obtener muestras adecuadas pues, en ocasiones, las mejores muestras son agresivas y necesitan de un soporte hospitalario (aspiraciones, lavados, punciones, etc.). En este sentido, no debemos olvidar el hecho clave del diagnóstico microbiológico, fundamentalmente del diagnóstico directo por cultivo: una muestra inadecuada, bien porque no sea representativa o porque esté mal tomada o mal conservada o transportada, tiene como consecuencia un error diagnóstico, por exceso o por defecto, que se traduce en un tratamiento incorrecto. Así, si la muestra no es representativa, los pasos ulteriores no tienen sentido; es decir, si se cultiva saliva y no secreción respiratoria baja, los resultados reflejarán la microbiología oral y nunca la de la neumonía o agudización de la EPOC. Por otra parte, si el transporte y conservación de las muestras falla, durante el envío a los centros hospitalarios los microorganismos pueden perder viabilidad, proliferar o quedar enmascarados por sobrecrecimiento de la flora, invalidando cualquier resultado. La microbiología no es un juego y la realización de un buen diagnóstico depende de una serie de normas, que todos los facultativos y la Administración deben conocer y respetar en aras del beneficio del paciente. Además, hay un hecho clave: el médico habitualmente no puede esperar 48 horas, o más, para recibir un resultado microbiológico con identificación y antibiograma e instaurar en ese

momento el tratamiento. Incluso contando con la realización del diagnóstico etiológico, la práctica tradicional obliga a la obtención de la muestra, instauración del tratamiento y ajuste de la decisión terapéutica de acuerdo a los resultados microbiológicos, pero esta posibilidad de corrección no excluye un tratamiento adecuado en primera instancia, ya que en muchas ocasiones es vital para el paciente. Los métodos rápidos pueden ser la solución, particularmente si en un futuro pueden incluir datos de sensibilidad o resistencia. De momento, su utilidad básica es diferenciar infecciones virales y bacterianas, lo que no es poco, ya que marca una de las pautas más importantes del uso juicioso de los antibióticos: sólo cuando estén indicados y la etiología bacteriana determine esa indicación, ya que en los cuadros virales jamás debemos utilizar antimicrobianos.

Lo que diferencia “el tratamiento empírico basado en la evidencia” del “empirismo tradicional” son los criterios de selección de los antimicrobianos.

La medicina basada en la evidencia se define como “la utilización consciente, explícita y juiciosa de la mejor prueba científico-clínica disponible para tomar decisiones sobre el cuidado de pacientes individuales” (1). Se estructura básicamente en tres escalones lógicos, coherentes y rigurosos. El primero, aparentemente sencillo pero no exento de dificultad, es saber qué queremos y que, desde un punto de vista académico, es la pregunta. Su representatividad y adecuación son fundamentales puesto que marcarán de forma definitiva todo el proceso y su validez. Al igual que las muestras clínicas, una pregunta inadecuada no resolverá nuestro problema o lo hará de forma errónea. Lógicamente, el segundo escalón implica la búsqueda de respuestas a esa pregunta, respuestas que deben ser concretas y cuantificables y que sólo pueden provenir de las mejores pruebas científico-clínicas existentes. Pero esta calidad (las mejores) hay que evaluarla (tercer paso del proceso) y no asumirla directamente simplemente porque está publicada, por el prestigio de los firmantes o porque aparece en tal base de datos. Sin embargo, no queda más remedio que asumir la honestidad científica y dar por supuesto un principio básico de la ciencia, la reproducibilidad, y no el “clonaje mental” causado, en muchas ocasiones, por la ambición curricular.

En cuanto a la pregunta, existen dos elementos básicos: el paciente y, en nuestro caso, la enfermedad infecciosa; puede ir orientada hacia la eficacia terapéutica, la aparición de efectos adversos, el desarrollo de resistencia, el pronóstico, la relación coste-efectividad, etc.

La búsqueda de las mejores pruebas científico-clínicas existentes es más complicada en la Comunidad. A nadie se le escapa que, como punto de partida, es necesario disponer de recursos electrónicos (ordenadores capaces, conexión adecuada a la red, suscripción para determinadas fuentes electrónicas), y de algo muy importante y en ocasiones “muy caro”: tiempo para realizar la búsqueda y analizarla (ello sin contar con el tiempo necesario para adquirir una sólida formación en los métodos de investigación, idioma...).

En cuanto a la validez de las pruebas, dada la dificultad de evaluación se han establecido una serie de niveles de calidad con la finalidad de ayudar al facultativo que utiliza esta práctica médica en el proceso de selección. Así, se consideran de buena calidad los metaanálisis y los ensayos clínicos controlados, aleatorizados y de muestra grande (o proporcional a la prevalencia). Son de calidad moderada los ensayos clínicos prospectivos y no aleatorizados, los estudios de corte y los estudios caso-control. Y son de mala calidad las series clínicas no controladas, los estudios descriptivos, los informes de comités de expertos, las conferencias de consenso y los casos. Así, la regla de oro de la medicina basada en la evidencia es el ensayo clínico, y de más quilates cuanto mejor sea. La importancia del ensayo clínico en la microbiología queda manifestado en un hecho singular: el primer ensayo clínico realizado fue el que probó la eficacia de la estreptomycin en el tratamiento de la tuberculosis (2).

Una vez asumidas todas las dificultades implícitas a la práctica de la medicina basada en la evidencia, ¿qué validez tiene en las infecciones de la comunidad? Cuando la aplicamos al tratamiento de enfermedades no infecciosas, que es lo más habitual, la medicina basada en la evidencia valora de forma implícita y explícitamente al paciente y al fármaco, y se establece una corriente bidireccional que incluye farmacocinética por un lado y eficacia, toxicidad e interacciones por otro (Fig. 1). Sin embargo, cuando se aplica a las enfermedades infecciosas, y utilizando el clásico triángulo de Davis, entra en juego un tercero en discordia, el microorganismo, con lo que de entrada la corriente bidireccional se triplica, y ello antes de contemplar la enorme plasticidad del microorganismo con relación al fármaco, fenómeno que conocemos como sensibilidad o resistencia (Fig. 2).

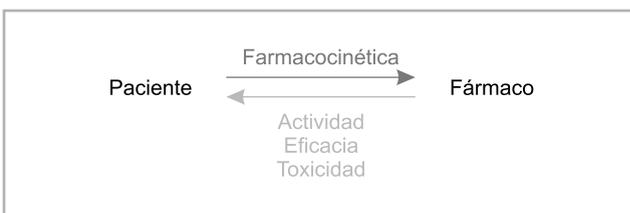


Figura 1. Medicina basada en la evidencia y terapéutica. Enfermedades no infecciosas.

establece una corriente bidireccional que incluye farmacocinética por un lado y eficacia, toxicidad e interacciones por otro (Fig. 1). Sin embargo, cuando se aplica a las enfermedades infecciosas, y utilizando el clásico triángulo de Davis, entra en juego un tercero en discordia, el microorganismo, con lo que de entrada la corriente bidireccional se triplica, y ello antes de contemplar la enorme plasticidad del microorganismo con relación al fármaco, fenómeno que conocemos como sensibilidad o resistencia (Fig. 2).

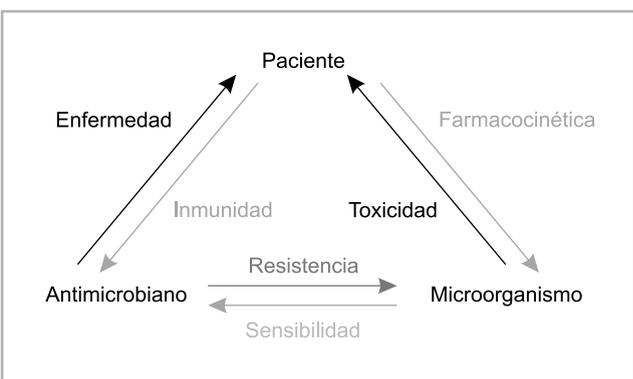


Figura 2. Medicina basada en la evidencia y terapéutica. Enfermedades infecciosas.

únicas susceptibles de tratamiento antimicrobiano, las bacterianas, es obligado señalar que muchas curan solas (otitis, sinusitis aguda, agudizaciones de la EPOC, neumonías, infecciones urinarias no complicadas). Dos ejemplos pueden ser ilustrativos: a) el retraso en la instauración de un tratamiento antibiótico para la otitis media sólo condiciona la necesidad de mayor vigilancia y más consumo de analgésicos (3), y b) las neumonías en pacientes menores de 50 años sin comorbilidad suelen tener buen pronóstico (4). Si tratamos lo hacemos para ser etiológicamente eficaces, erradicar, acortar la duración, evitar complicaciones inmediatas (extensión, bacteriemia...) y tardías (fiebre reumática), evoluciones desfavorables y evitar un seguimiento meticuloso (fines de semana, viajes, carga asistencial...).

Pero además no debemos exagerar las bondades de los antibióticos, pues si bien son etiológicamente muy eficaces no son fármacos inocuos, sino que ejercen multitud de efectos negativos (efectos secundarios, interacciones, desequilibrios ecológicos de la flora, inducción y selección de resistencias, etc.). Así, si se administra un antimicrobiano ineficaz, además de no curar estamos favoreciendo la aparición de efectos negativos. Incluso en el supuesto caso de que en ese paciente concreto no se produzcan los efectos negativos “clásicos” del antibiótico, su mera utilización contribuirá a la “riqueza antibiótica” del ambiente y actuará sobre las bacterias de la flora, contribuyendo en último término a la mayor lacra de la antibioterapia actual: la resistencia.

Un aspecto que con frecuencia se olvida es que la medicina basada en la evidencia está orientada a resolver un problema de un paciente concreto, aunque es incuestionable que la práctica habitual de este procedimiento tiene un impacto sobre un amplio colectivo de pacientes. Esto lleva implícitas no sólo las características fisiológicas y patológicas individuales sino la epidemiología de la sensibilidad o resistencia en su hábitat, hecho trascendente porque determinará las alternativas terapéuticas reales o, mejor dicho, los antibióticos eficaces aplicables a ese paciente.

La resistencia cambia de un país a otro y muestra una tendencia creciente; por lo tanto, si consideramos los ensayos clínicos de alta calidad como la prueba científica ideal de la medicina basada en la evidencia, sólo serán útiles si son locales y actuales, y esto, en muchas ocasiones no es sencillo.

Lo anterior es fácilmente entendible si hacemos una prueba, una simulación de un problema frecuente y en ocasiones “complicado”, como es el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad. Al buscar respuestas de calidad (ensayos clínicos) en los últimos seis años (1997-2002) empleando MEDLINE, fuente primaria dependiente de la Biblioteca Nacional de EE.UU. con acceso gratuito a resúmenes y en ocasiones a textos completos, donde la información es fácilmente localizable mediante palabras clave y que permite poner filtros metodológicos, obtenemos 129 registros. Si centramos la búsqueda a España, ¡no hay datos! Ésta es la principal limitación de la medicina basada en la evidencia en enfermedades infecciosas: no hay datos de nuestro medio y los de otras latitudes, si existen, reflejan situaciones de sensibilidad y resistencia, para bien o para mal, diferentes a las nuestras y no es posible extrapolar datos ni sacar conclusiones válidas.

Además, es prioritario no dejarse llevar a engaño y ser crítico con la información. Con frecuencia las valoraciones del Ministerio de Sanidad, de Administraciones Autonómicas o de ciertos colectivos, con relación a nuevos antimicrobianos, señalan que éstos no tienen ventajas sobre fármacos ya existentes, claro está, con estudios clínicos que no consideran nuestra realidad de resistencia y que no se corresponden con lo que ocurre posteriormente con el uso.

El tratamiento empírico antiinfeccioso tradicional parte de un razonamiento mental muy sencillo: ¿Qué patógenos pueden estar implicados en esta infección? ¿Cuál es su sensibilidad (microbiología) probable a los antibióticos? ¿Cuáles llegan

En este sentido, existe un principio básico, que debe ser casi como un dogma de fe científico: una infección producida por una bacteria altamente resistente a un antimicrobiano, cuando se trata con él, si se cura es por las defensas del huésped y nunca por el antimicrobiano. En este punto existe una confrontación entre este concepto “dogmático, real e inmutable” y la impresión de muchos médicos de Atención Primaria, que comentan que a pesar de las resistencias de que hablan los microbiólogos en infección respiratoria, ellos obtienen buenas respuestas clínicas con antimicrobianos con altas probabilidades de ser ineficaces. La explicación es muy sencilla y viene dada por la simulación de eficacia de los antimicrobianos en infecciones virales y bacterianas autolimitadas. Incluso centrándonos en las

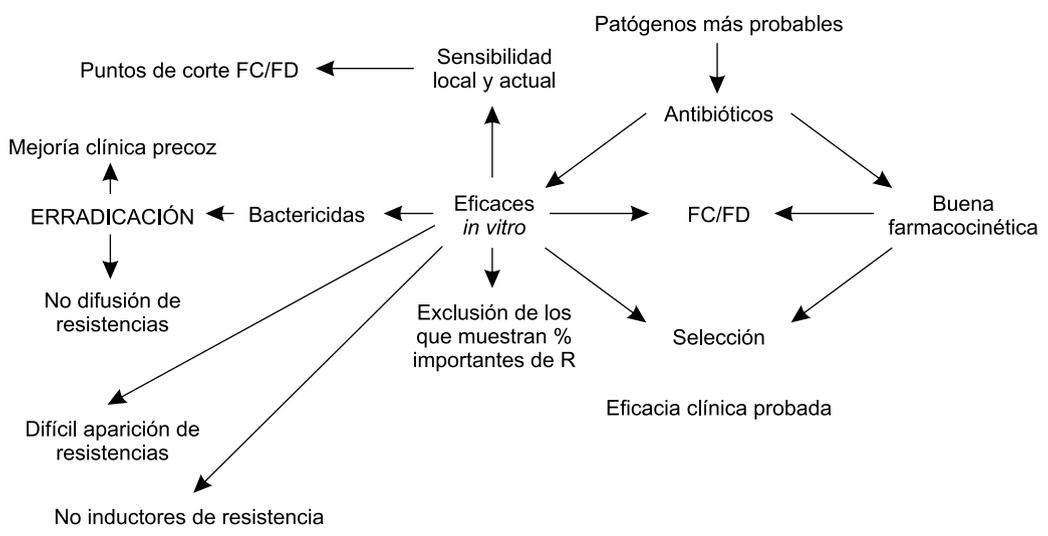


Figura 3. Tratamiento empírico actual.

adecuadamente (farmacología) al foco de infección? Y de acuerdo con estos datos se debe seleccionar el antimicrobiano que haya demostrado eficacia clínica. Y aquí también hay que ser cuidadoso, ya que es frecuente que en ciertas informaciones se incluyan datos de eficacia clínica de otros países para algunos antimicrobianos, y en otros sí es lo que interesa, datos de sensibilidad de bacterias que no se corresponden con nuestra microflora.

Sin embargo, el tratamiento empírico actual va mucho más allá (Fig. 3). En cuanto a los aspectos farmacológicos no sólo se analiza que el antimicrobiano llegue o no al foco, sino que en general tenga una buena cinética antiinfecciosa. En cuanto a la eficacia *in vitro*, da un paso más allá de la sensibilidad y se valora la sensibilidad local y actual empleando puntos de corte farmacocinéticos/farmacodinámicos y se excluyen aquellos antimicrobianos que muestren una alta resistencia, principio fundamental del tratamiento: sólo se debe tratar con antimicrobianos eficaces *in vitro* o que *in vivo* sufran transformaciones que aumenten su actividad (pirazimamida y tuberculosis). Además, deben ser:

- a) Si es posible bactericidas, pues se condiciona una erradicación que se traduce por una mejoría clínica precoz y por una dificultad en la difusión de la resistencia.
- b) De difícil adquisición de resistencia (para ello se han desarrollado técnicas que permiten predecir su aparición, como la concentración que previene la mutación). En este punto, no hay que ir a antimicrobianos muy modernos para encontrar esta propiedad, como demuestra el hecho de que la resistencia a la penicilina del neumococo se ha producido paso a paso de acuerdo a las modificaciones paulatinas de sus PBP y aun sigue siendo eficaz cuando se utilizan dosis elevadas, mientras que la resistencia a los nuevos macrólidos ha sido rápida y, en nuestro medio, de alto grado (5).
- c) No ser inductores de resistencia.

Pero los criterios microbiológicos y farmacológicos de forma aislada no han justificado ciertos fracasos clínicos y se han buscado otros parámetros que reflejen mejor la eficacia clínica y microbiológica, y éstos son los criterios FC/FD que se incorporan a la terapia empírica actual y que correlacionan los datos antimicrobianos con los datos farmacológicos. Como dato microbiológico se suele utilizar la CMI y como farmacológico la C_{max} , el tiempo sobre la CMI o el área bajo la curva, en cada caso en relación con el tipo de acción del antimicrobiano. Con el desarrollo de la informática estos parámetros se simulan con distintos datos farmacológicos y diferentes CMI, la simulación Montecarlo, que es mucho más precisa. El valor numérico de estos parámetros se establece experimental y clínicamente y se determinan los puntos de corte de estos parámetros que limitan la eficacia e ineficacia del antibiótico concreto.

En cualquier caso, los antimicrobianos seleccionados con estos criterios deben haber demostrado su eficacia clínica en estudios para el registro, tanto comparativos como no comparativos y derivados del "uso compasivo", postregistro y derivados

del uso clínico, que en último término determinará su validez terapéutica ya que analiza aspectos fundamentales como la toxicidad o la aparición de fracasos durante el tratamiento. En este sentido es importante señalar cómo quinolonas con muy buenas características microbiológicas y, a priori, de utilidad clínica como temafloxacino o trovafloxacino, han tenido que ser retiradas por problemas de toxicidad, o cómo se concreta la posibilidad de fracasos terapéuticos por resistencia (*Enterobacter* spp. y cefalosporinas de tercera generación), por actividad intrínseca moderada (quinolonas respiratorias y *S. pneumoniae*), etc. (6-8).

El tratamiento empírico actual se traduce en la publicación de guías y consensos terapéuticos elaborados “con nueva mentalidad”, pues los tradicionales son los de menos evidencia científica. Es imprescindible que estén elaborados por expertos pertenecientes a diferentes disciplinas (medicina general y especialidades, farmacólogos y microbiólogos clínicos) para que la selección de los antibióticos sea “multisectorial” y englobe todos los aspectos y parámetros necesarios para poder prever una elevada eficacia y solventar los problemas reales de la clínica. Ante un cuadro clínico determinado los pasos son los siguientes: ¿Cuál es la etiología más probable? ¿Cuál es la sensibilidad esperada, ahora y en nuestro medio, de esos posibles agentes? ¿De los agentes activos *in vitro*, cuáles tienen buenos criterios FC, FD y FC/FD? ¿Cuáles se han mostrado eficaces en clínica? En este último apartado se buscarán las pruebas disponibles, que serán tanto mejores cuanto mayor sea su calidad y, en cualquier caso, adaptadas a nuestro medio.

Por último, los antimicrobianos sólo deben utilizarse cuando están indicados y seleccionando aquellos que, siendo eficaces clínica y microbiológicamente, sean seguros. Además, el control del consumo y del gasto de antimicrobianos debe ser eminentemente educativo y nunca coercitivo. Aunque tradicionalmente, en el tratamiento de una enfermedad infecciosa, se ataca al microorganismo y no a una mala fisiología orgánica del paciente en el momento actual, ya tenemos, y en un futuro ojalá tengamos más, tratamientos eficaces para luchar contra los desequilibrios fisiológicos que desencadenan los microorganismos, como la proteína C reactiva activada recombinante y el tratamiento de la sepsis.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sackett, D.L., Rosenberg, W.M., Gray, J.A., Haynes, R.B., Richardson, W.S. *Evidence based medicine: What it is and what it isn't*. BMJ 1996; 312: 71-72.
2. García Sánchez, J.E., Fresnadillo Martínez, M.J. *Editorial: terapia antimicrobiana y medicina basada en la evidencia*. Rev Esp Quimioterap 2000; 13: 13-16.
3. Little, P., Gould, C., Williamson, I., Moore, M., Warner, G., Dunleavy, J. *Pragmatic randomised controlled trial of two prescribing strategies for childhood acute otitis media*. BMJ 2001; 322: 336-342.
4. Fine, M.J., Smith, M.A., Carson, C.A. y cols. *Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia*. JAMA 1996; 275: 134-141.
5. Granizo, J.J., Aguilar, L., Casal, J., García-Rey, C., Dal-Re, R., Baquero, F. *Streptococcus pneumoniae resistance to erythromycin and penicillin in relation to macrolide and beta-lactam consumption in Spain (1979-1997)*. J Antimicrob Chemother 2000; 46: 767-773.
6. Pallares, R., Linares, J., Vadillo, M. y cols. *Resistance to penicillin and cephalosporin and mortality from severe pneumococcal pneumonia in Barcelona, Spain*. N Engl J Med 1995; 333: 474-480.
7. Chow, J.W., Fine, M.J., Shlaes, D.M. y cols. *Enterobacter bacteremia: Clinical features and emergence of antibiotic resistance during therapy*. Ann Intern Med 1991; 115: 585-590.
8. Davidson, R., Cavalcanti, R., Brunton, J.L. y cols. *Resistance to levofloxacin and failure of treatment of pneumococcal pneumonia*. N Engl J Med 2002; 346: 747-750.

Ponencia

Consumo. Fuentes de información y unidades de medida

A. Ruiz Bremón y M. Ruiz Tovar

Servicio de Comunicaciones y Documentación, Agencia Antidroga, Comunidad de Madrid

La vigilancia del consumo de medicamentos es fundamental para la toma de decisiones de salud pública. Se puede conocer la prevalencia de un problema de salud en la comunidad a través del conocimiento de la utilización de un medicamento para tratar dicho problema.

En el caso de los antibióticos, la farmacovigilancia permitirá adoptar medidas que repercutirán sobre los costes sanitarios y sobre el efecto ecológico adverso de su mala utilización: la selección de formas resistentes de agentes causantes de enfermedades.

FUENTES DE INFORMACIÓN SOBRE CONSUMO DE ANTIBIÓTICOS

Existen diversas fuentes de datos de ventas de antimicrobianos:

- Fuentes basadas en la producción, exportación e importación.
- *Intercontinental Medical Statistics* (IMS), que recoge datos sistemáticos de las compañías farmacéuticas, datos de los almacenistas, de una muestra de farmacias seleccionadas y de prescripción directa de un conjunto de médicos con práctica privada. Con estas muestras, estima las ventas totales y se puede obtener:
 - 1) Datos anuales totales de envases de antibióticos, por grupos y subgrupos.
 - 2) Crecimiento de los costes.
 - 3) Número de prescripciones realizadas de cada grupo, subgrupo y especialidad.
 - 4) Porcentaje de médicos prescriptores de cada subgrupo.
 - 5) Indicaciones de cada subgrupo.
 - 6) Prescripción según especialidad médica.
 - 7) Tipos de especialidades farmacéuticas.
 - 8) Intencionalidad de la prescripción.

– Ministerio de Sanidad y Consumo: cuenta con un Sistema de Información del Medicamento (Far-90), en el cual se recogen las ventas en oficinas de farmacia de cualquier medicamento adquirido mediante receta del Sistema Nacional de Salud, envase por envase. Desde 1985 se dispone de la información registrada en soporte magnético. Este sistema proporciona, por provincia y año:

- 1) El número de envases vendidos de cada presentación.
- 2) El número de unidades de dosificación de cada envase (cápsulas, comprimidos, etc.).
- 3) La composición (el principio activo) de esas unidades.
- 4) El peso en miligramos de principio activo de cada unidad de dosificación.

De este modo, puede transformarse el número de envases vendidos en su equivalente en peso de cada principio activo y, conociendo la población y las dosis diarias definidas de cada principio activo, calcular el número de dosis diarias definidas por mil habitantes y día para cada unidad geográfica (provincia) y año. Nuestro grupo suele utilizar las dosis diarias definidas por el WHO *Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology* y por el “Grupo de trabajo del Sistema Andaluz de Salud para determinación de DDD”, cuando no están disponibles en la primera fuente, utilizando la misma DDD para el mismo principio activo, independientemente de la forma farmacéutica. Esta fuente nos da datos reales de ventas en farmacias, no una estimación como en el caso del IMS, aunque no nos permite obtener datos del consumo privado, con o sin prescripción médica, ni de consumo hospitalario. Este hecho debe ser considerado, sobre todo para determinados grupos terapéuticos, y corresponde a dos sectores del consumo, el privado y el hospitalario, de especial riesgo para la generación de resistencias a los antimicrobianos.

– Otras fuentes: desde la implantación de la tarjeta sanitaria individualizada se ha intentado crear bases de datos más amplias a partir de las recetas. De hecho, se podrían obtener datos de las variables que recoge la misma receta: médico prescriptor, especialidad y zona sanitaria del medicamento, posología y duración del tratamiento, edad y sexo. El INSALUD diseñó un proyecto para hacer esto posible, pero en la actualidad no existe esta base de datos nacional y en algunas Comunidades Autónomas está en proyecto. Aun así, se han publicado algunos trabajos parciales, utilizando estos datos referidos a alguna área sanitaria.

CLASIFICACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS

En 1979 la oficina regional para Europa de la OMS publicó los *Studies in Drug Utilization* basándose en las líneas del *Nordic Council of Medicines* creado para la normalización de los estudios sobre medicamentos.

Existe un sistema internacional de agrupación de medicamentos llamado *European Pharmaceutical Market Research Association* (EPHMA). Se basa en la división de los medicamentos en trece grupos terapéuticos marcados por letras y subgrupos y niveles inferiores indicados mediante números y letras.

UNIDADES DE MEDIDA

La unidad de medida más sencilla de utilizar es el número de envases. Conocer el número de envases vendidos por área geográfica ha permitido la realización de múltiples estudios, sobre todo referidos a gasto sanitario. Sin embargo, las presentaciones farmacéuticas de cada principio activo son diferentes en cada zona, lo que resulta en la imposibilidad de hacer comparaciones. Aun así, el coste por envase se ha utilizado a menudo, sobre todo en los estudios de gestión y planificación sanitaria.

El peso de principio activo consumido sería muy útil desde un punto de vista de impacto ecológico, pero también tendría inconvenientes para la comparabilidad. Por todo ello, se ha formulado una unidad de medida llamada “dosis diaria definida” (DDD), que se obtiene a partir de la dosis media al día que se utiliza en las principales indicaciones de cada medicamento.

Utilizar las DDD que recomienda la OMS hace posible la comparación entre diferentes regiones o países y comparaciones temporales (observación de tendencias), obviando las distintas formas de presentación.

El cálculo del número de DDD consumidas se lleva a cabo del siguiente modo: conociendo el número de envases vendidos, las unidades de cada envase y el peso de principio activo de cada unidad, obtenemos el consumo total en peso (gra-

mos) de ese principio activo. Aplicando a ese resultado la DDD para ese determinado principio activo y conociendo la población del área, se calcula el número de DDD por mil habitantes de esa área.

Ésta es una unidad técnica que permite comparaciones en el tiempo y en el espacio, pero que no necesariamente tiene que coincidir con la dosis realmente utilizada por la población, aunque se considera una buena aproximación. Nos da idea, de un modo grosero, del número de personas por cada mil que están tomando un determinado principio activo cada día.

Dado que cualquier abordaje tiene ventajas e inconvenientes, nuestra recomendación es que el estudio del consumo de antibióticos se haga siempre desde la perspectiva que proporciona el cálculo de tres indicadores: número de envases vendidos, peso y DDD/1000/día. Cada uno de estos indicadores nos está dando una visión parcial del problema. Quizá utilizando los tres obtengamos una visión real.