

8. Documento de Consenso sobre tratamientos directamente observados en tuberculosis. Grupo de Estudio del Taller de 1999 de la Unidad de Investigación en tuberculosis de Barcelona. *Med Clin (Barc)* 2000; 115 (19): 749-757.
9. Havlir DV, Barnes PF. Tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1999; 340: 367-373.
10. Grupo de Trabajo de los Talleres de 2001 y 2002 de la Unidad de Investigación en Tuberculosis de Barcelona. Prevención y control de las tuberculosis importadas. *Med Clin (Barc)* 2003; 121(14): 549-562.
11. Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Andalucía, Vol 10, Nº 22, semana 21, del 3 de junio de 2005.
12. Vallés X, Sánchez F, Pañella H, Garcia de Olalla P, Jansá JM, Caylá JA. Tuberculosis importada: una enfermedad emergente en países industrializados. *Med Clin (Barc)* 2002; 118: 376-378.
13. Espinal MA, Laszlo A, Simonsen L, Boulahbal F, Kim SJ, Reneiro A. Global trends in resistance to tuberculosis drugs. World Health Organization – International Union against Tuberculosis and Lung Diseases. Working Group on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance. *N Engl J Med* 2001; 344: 1294-1303.
14. Elias Cañas García-Otero. Aproximación a las patologías y procesos más prevalentes. En: Manual de atención sanitaria a inmigrantes. Plan integral para la inmigración en Andalucía. Ed: Fundación Progreso y Salud. Consejería de Salud. 2003; 124-137.
15. AST/CDC. Update: Fatal and severe liver injuries associated with rifampin and pyrazinamide for latent tuberculosis infection, and revision in American Thoracic Society / CDC recommendation. *MMWR* 2002; 50: 733-735.
16. Singh N, Paterson DL. *Mycobacterium tuberculosis* infection in solid-organ transplant recipients: Impact and implications for management. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 1266-1277.
17. Aguado JM, Herrero JA, Gavalda J et als. Clinical presentation and outcome of tuberculosis in kidney, liver, and heart trasplant recipients in Spain. *Trasplantation* 1997; 63: 1278-1286.
18. Castón JJ, Torre-Cisneros J. Tuberculosis en pacientes inmunodeprimidos no infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. En: Tuberculosis en pacientes infectados por el VIH. Ed.: A. Rivero. Sevilla 2004: 155-170.
19. Keane J, Gershon S, Wise RP et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001; 345: 1098-1104.

Evolución del consumo y de la resistencia a antibióticos en España

Edurne Lázaro, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad y Consumo, Madrid.

Jesús Oteo, Centro Nacional de Microbiología. Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Sanidad y Consumo. Majadahonda, Madrid.

Inf Ter Sist Nac Salud 2006; 30: 10-19.

Introducción

La introducción de la penicilina en la práctica médica y el posterior desarrollo en terapéutica de nuevas moléculas con actividad antibiótica creó la falsa ilusión de que el total control de las infecciones bacterianas podría llegar a alcanzarse. Pronto se pudo comprobar que estos microorganismos no siempre iban a ser vícti-

mas fáciles de la acción antimicrobiana. Características específicas de determinadas bacterias impiden que puedan ser dañadas por ciertos principios activos, es la denominada *resistencia intrínseca*. Sin embargo, la resistencia a antibióticos más importante es la *resistencia adquirida*, mediante la cual una bacteria previamente sensible a un antibiótico puede obtener o desarrollar

mecanismos adaptativos que le permitan sobrevivir en su presencia.

Actualmente, la resistencia a antimicrobianos en la mayoría de los patógenos bacterianos prevalentes en clínica humana se ha convertido en un problema clínico, epidemiológico y de salud pública reconocido en todo el mundo^{1,2}, siendo España uno de los países europeos más afectados^{3,4}. En un mundo globalizado como el actual, tanto el movimiento de personas como de alimentos facilita la diseminación de resistencias. En esta línea hay estudios que revelan que varios patógenos multi-resistentes aislados en los países escandinavos han sido importados desde el área mediterránea⁵. Por otra parte, la aparición de bacterias con resistencia a múltiples antibióticos está creando una situación en la cual determinadas infecciones bacterianas graves apenas tienen opciones de tratamiento⁶.

Las *consecuencias* derivadas de la resistencia a antibióticos son múltiples. Las infecciones bacterianas son más difíciles de tratar, lo que a su vez puede generar procesos patológicos más largos y graves, periodos de contagio mayores, efectos secundarios más frecuentes (debidos al uso de antibióticos con un rango terapéutico menor, de dosis más altas o de tratamientos más largos) e ingresos hospitalarios más prolongados. Todo ello lleva también implícito un aumento de los costes^{7,8}.

La aparición y diseminación de la resistencia a antibióticos es el resultado de un proceso de selección adaptativa en respuesta al uso de antibióticos. La eliminación de una población bacteriana sensible en presencia de un antibiótico permite la reproducción y diseminación sin competencia de los escasos microorganismos que son resistentes de una forma natural y, generalmente, debido al azar.

Existe una relación causa-efecto entre el consumo de antibióticos y el desarrollo de resistencia a estos fármacos⁹. Sin embargo, esta relación es compleja, no siempre bien conocida y con frecuencia condicionada por otros factores, algunos de los cuales no están bien establecidos. El continuo desarrollo de nuevas moléculas de antibióticos ha paliado hasta la fecha la falta de eficacia de otras frente a las cuales se había desarrollado resistencia, pero puede llegar el momento en el cual nuestro arsenal terapéutico se vea superado por la rápida capacidad adaptativa de las bacterias¹⁰.

Por tanto, es necesario establecer estrategias locales, nacionales e internacionales que nos ayuden a combatir eficazmente la resistencia a antibióticos, o al menos minimizar su impacto. La reducción del consumo innecesario o inapropiado de antibióticos y la vigilancia epidemiológica de la resistencia son algunas de las más

importantes¹¹. En esta línea, la Unión Europea, dado su papel estratégico en materias de salud pública, ha desarrollado una serie de programas de colaboración entre los países miembros; EARSS, ESAC, GRACE, EU-BIS, entre otros¹².

El conocimiento detallado de la situación de la resistencia a antibióticos y sus tendencias evolutivas, mediante el establecimiento de estudios multicéntricos y de sistemas de vigilancia, debe ser el primer paso para la toma de decisiones que ayuden a su contención así como para la elaboración de protocolos de tratamiento empírico¹³.

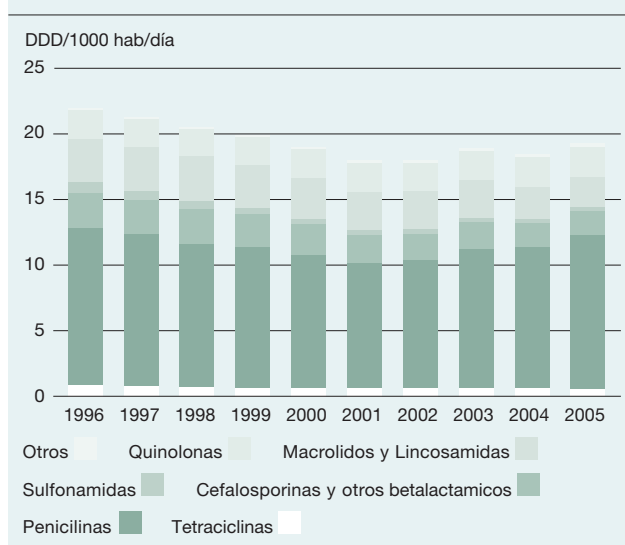
Este artículo pretende describir la evolución del consumo de antibióticos en España y los posibles riesgos derivados del mismo, principalmente la aparición y diseminación de las resistencias bacterianas.

Consumo extrahospitalario de antibióticos en España

El consumo de antibióticos en España alcanzó su máximo histórico en 1995, con 22,1 dosis diaria definida (DDD) por 1.000 habitantes y día (DHD). A partir de ese momento disminuyó hasta las 18 DHD que se contabilizaron en 2001. Lamentablemente a partir de esa fecha se ha registrado un aumento del consumo llegando en el año 2005 a 19,3 DHD (Figura 1). Este cambio

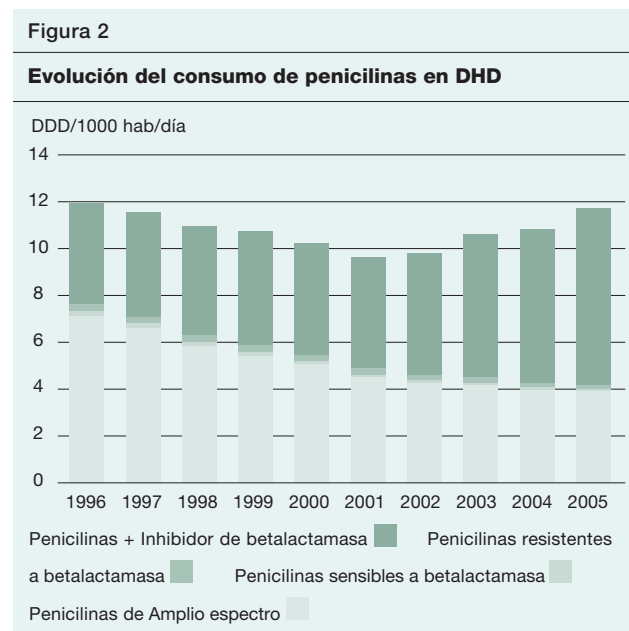
Figura 1

Evolución del consumo de antibióticos en DHD



en la tendencia se debe fundamentalmente al incremento del uso de penicilinas.

El aumento del consumo total de penicilinas observado en los últimos años es consecuencia del incremento del uso del subgrupo de penicilinas combinadas con inhibidores de β -lactamasas, principalmente amoxicilina/ácido clavulánico. El uso de penicilinas de amplio espectro, básicamente amoxicilina, descendió durante todo el periodo siendo más pronunciado en los primeros años (Figura 2).

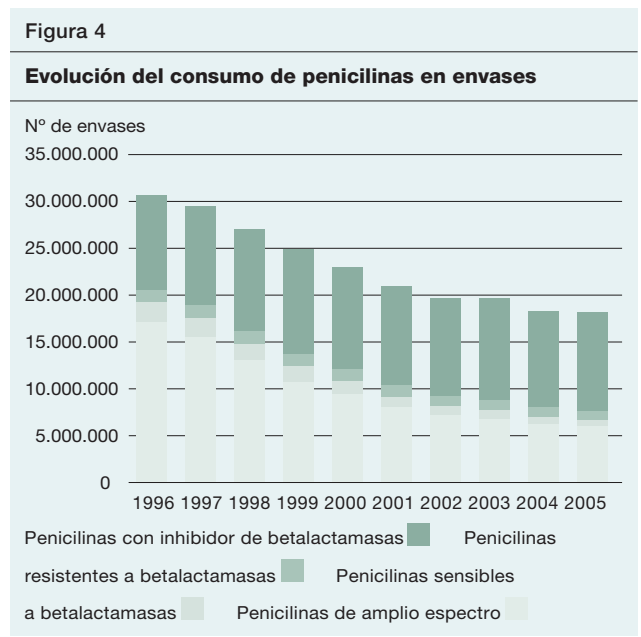
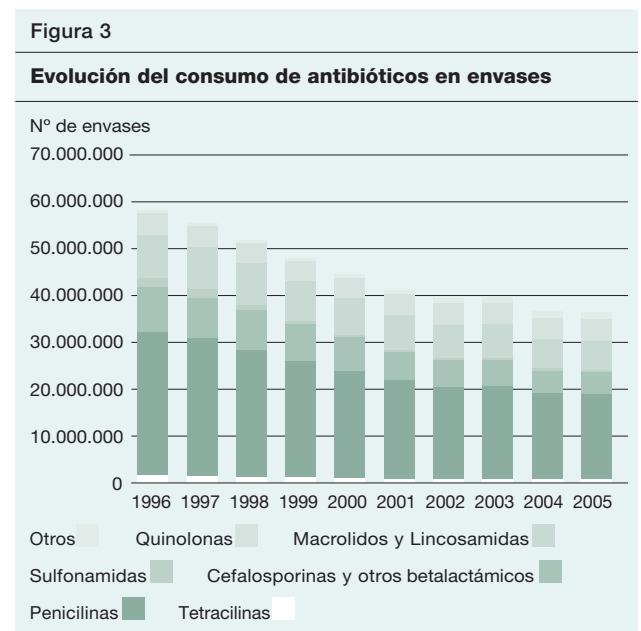


Estos datos reflejan el consumo de los medicamentos obtenido a partir de los envases dispensados en las oficinas de farmacia con cargo al Sistema Nacional de Salud y expresado en forma de DHD¹⁴. La DDD es una unidad técnica de medida publicada por el WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology¹⁵, cuyo valor corresponde a la dosis media diaria de mantenimiento de un fármaco para su indicación principal por una vía de administración determinada en adultos. La ventaja de la DHD respecto a otras unidades de medida, como por ejemplo el número de envases, es que permite realizar comparaciones en el tiempo y entre países, ya que no se ve influenciada ni por el número de formas farmacéuticas, ni por la concentración del principio activo por envase, ni por la población.

Paradójicamente, la evolución del consumo de antibióticos en España expresado en número de envases muestra un perfil diferente. El número de envases dispensados por año disminuye desde 1996 a 2005, no obs-

tante a partir del año 2001 el descenso es menos acusado (Figura 3). Como se aprecia en la figura 3, el número de envases de penicilinas dispensados disminuye un 40% entre el año 1996 y 2005. La causa principal de esta disminución es el descenso del número de envases de amoxicilina consumidos, junto con el mantenimiento de los de amoxicilina/ácido clavulánico (Figura 4).

La aparente paradoja observada al comparar el consumo de las asociaciones de penicilinas con inhibidores de β -lactamasas expresado en forma de DHD y en



forma de número de envases es fruto del uso de dosis más elevadas de estas asociaciones. Este aumento de dosis no siempre está justificado. Así, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha publicado una Nota Informativa¹⁶ en la cual recuerda que el uso de amoxicilina/ácido clavulánico únicamente estaría justificado ante la sospecha de infecciones causadas por bacterias cuyo mecanismo de resistencia sea la producción de betalactamasas.

Conviene recordar que el uso de antimicrobianos no está exento de riesgos tanto individuales, como pueden ser la toxicidad o la hipersensibilidad, como los relacionados con su impacto en la comunidad, como es la selección de resistencias frente a ellos. Por tanto es necesario reflexionar sobre el balance beneficio/riesgo que el consumo de un determinado antibiótico conlleva.

Como ya se ha expuesto, los datos del presente artículo proceden de las prescripciones con cargo al Sistema Nacional de Salud que han sido dispensadas en oficinas de farmacia. Por lo tanto, no incluyen la dispensación de antibióticos sin receta médica ni la prescripción privada. Esto debería suponer un sesgo mínimo ya que la dispensación de antibióticos sólo debe realizarse bajo prescripción médica. No obstante, Barbero-González et al.¹⁷ estimaron que aproximadamente el 13,1% del total de antibióticos demandados se dispensaron sin receta, negándose la dispensación únicamente en el 1,3% de los casos. La venta sin receta se concentró en el grupo de las penicilinas, y fundamentalmente en la amoxicilina y la amoxicilina/ácido clavulánico que contribuyeron con un 56%.

Respecto a la automedicación, ésta supone el 25% de la demanda sin prescripción médica. No obstante, la automedicación también tiene lugar como consecuencia de los botiquines caseros, ya que se estima que aproximadamente la mitad de los hogares españoles tienen antibióticos¹⁸ Presentaciones farmacéuticas con más unidades de las necesarias o el incumplimiento de los tratamientos, favorecen el almacenamiento de antibióticos en los hogares. El hecho de almacenar antibióticos, incrementa las posibilidades de la automedicación¹⁸.

Respecto a la prescripción privada, en España cada vez es más habitual la contratación de seguros médicos. Esta práctica se concentra en grandes núcleos urbanos donde confluyen al mismo tiempo un alto nivel de saturación de los centros sanitarios del SNS, un mayor poder adquisitivo de la población y una mayor oferta de centros privados.

En base a estos datos, parece claro que el consumo real de antibióticos en el ámbito extrahospitalario en España es superior a las cifras presentadas en este artículo. Lo que desconocemos es la magnitud de esta dife-

rencia que variará en función del principio activo que se trate y de la región que se estudie.

En Europa existen diferencias significativas en el uso extrahospitalario de antibióticos, llegando a ser 3 veces superior el consumo en Francia (32,2 DHD) que en Noruega (10 DHD)⁹. Existe una correlación entre el consumo de antibióticos y la aparición de resistencias, como pusieron de manifiesto Goossens et al.⁹ al comparar el consumo de penicilinas con la resistencia a penicilina en neumococo en países europeos. Sin embargo, una de las excepciones a la excelente correlación encontrada fue España que, a pesar de figurar como un país con un consumo intermedio de penicilinas, era el que tenía mayor prevalencia de resistencia a penicilina en *Streptococcus pneumoniae* después de Francia. Tal como se indica en este trabajo, y considerando la magnitud de la dispensación sin receta y la prescripción fuera del SNS, es probable que en realidad España esté a la cabeza del consumo de antibióticos en Europa.

Tan importante como conocer la cantidad de antibióticos consumidos es conocer la manera en la que se están utilizando. La prescripción de antibióticos está sujeta a una gran incertidumbre ya que en la mayoría de los casos se realiza de forma empírica, y el médico no sólo debe diagnosticar correctamente, si no que además debe valorar cuál es el agente causal más probable y su susceptibilidad a antibióticos. Además debe considerar el mejor antimicrobiano para cada paciente sin olvidarse de factores tan importantes para el éxito del tratamiento como la dosis, vía de administración y la duración de dicho tratamiento. Sin embargo, hay ciertas pautas de prescripción de antibióticos claramente equivocadas y desaconsejables. No es razonable el empleo de antibióticos en la mayoría de las infecciones del tracto respiratorio superior, puesto que fundamentalmente el agente causal es de origen vírico y no bacteriano. En este sentido, tampoco sería razonable el uso de la asociación de penicilinas más inhibidores de β -lactamasas frente a bacterias cuyo mecanismo de resistencia no esté mediado por estas enzimas, como es el caso de *S. pneumoniae* o *S. pyogenes*. Un estudio realizado por Caminal et al.¹⁹ estima que, del total de las enfermedades infecciosas registradas, sólo el 30,1% de los casos requería tratamiento antibiótico según las guías terapéuticas. En este estudio se observa además que sólo la mitad de las visitas (56,3%) dan lugar a un uso apropiado de antibióticos. La causa más común de uso inapropiado es la prescripción innecesaria (27,9%). En un trabajo similar realizado en Canadá²⁰, se observó que, basándose en el diagnóstico, el 61% de las prescripciones seguían las guías, en el 10% de las ocasiones el anti-

biótico seleccionado era inadecuado, en el 20% no estaba indicado el uso de antibióticos y en el 10% existían alternativas consideradas de primera línea²⁰. A pesar de que se estima que sólo el 12% de las infecciones del tracto respiratorio son de origen bacteriano, los médicos de este estudio consideraron que un 56% de las estudiadas presentaban esta etiología²⁰.

Finalmente, resaltar que el incumplimiento terapéutico es un factor que no sólo puede tener repercusiones individuales, si no que también favorece la selección de cepas resistentes al generar concentraciones sub-inhedoras de antibiótico. Ras Vidal et al.²¹ han observado que 1 de cada 4 niños no cumple el tratamiento prescrito para su enfermedad aguda.

Sistema Oficial de Vigilancia de Resistencia a Antibióticos en Europa: "European Antimicrobial Resistance Surveillance System"

La resistencia a antibióticos en aislamientos invasores de algunos de los principales patógenos bacterianos (*S. pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa*) es monitorizada en Europa desde 1998 por el European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS). Financiado por la V Dirección General de la Unión Europea (UE), el proyecto EARSS tiene como finalidad reducir la resistencia a antibióticos mediante la elaboración de bases de datos globales que permitan evaluar esta problemática en los distintos estados miembros de la UE a lo largo del tiempo, así como facilitar la adopción de nuevas directrices en el uso de antibióticos. En 2005, han participado en EARSS alrededor de 800 laboratorios europeos (39 españoles) con una cobertura poblacional de alrededor de 100 millones de personas (Hajo Grudmann, comunicación personal). En España, la Red Española para la Vigilancia y el Estudio de la Resistencia a Antibióticos (REVERA), centralizada y coordinada desde el Centro Nacional de Microbiología del Instituto de Salud Carlos III (Ministerio de Sanidad y Consumo), actúa como sub-red española de EARSS suministrando datos con una periodicidad cuatrimestral a la central europea ubicada en Holanda. REVERA-EARSS ha analizado información de más de 28.000 aislamientos españoles de sangre y LCR entre 2000 y 2005.

A continuación vamos a analizar someramente algunos de los principales problemas de resistencia a antibióticos en España según los datos generados por los hospitales participantes en EARSS. En función de su prevalencia en clínica, de la trascendencia de sus resistencias y de su representatividad tanto del medio hospitalario como comunitario hemos seleccionado tres microorganismos "indicadores" de la situación y evolución de esta problemática: *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* y *S. pneumoniae*.

Resistencia a antibióticos en España

Escherichia coli

E. coli es uno de los patógenos más prevalentes en humanos tanto en infección nosocomial como en infección adquirida en la comunidad, siendo uno de los microorganismos aislados con mayor frecuencia en el tracto urinario y en bacteriemias²².

Las cepas patógenas de *E. coli* tienen una considerable capacidad para desarrollar resistencia a los antibióticos²³, lo que puede generar un importante problema terapéutico en determinadas patologías. Por ejemplo, la resistencia de *E. coli* a ciertos antibióticos de uso frecuente en las últimas décadas como ampicilina y cotrimoxazol (trimetoprima+sulfametoxazol) se mantiene constante en nuestro medio desde finales de los años ochenta, situándose en torno al 60% y 30%, respectivamente; incluso a pesar del drástico descenso en el consumo de cotrimoxazol observado durante ese periodo de tiempo²⁴. Más preocupantes aún son las tendencias evolutivas de la resistencia a otros antibióticos considerados primeras opciones en el tratamiento de las infecciones producidas por *E. coli*. Según los resultados obtenidos por REVERA-EARSS, la resistencia a ciprofloxacino en aislamientos de sangre de *E. coli* aumentó significativamente desde el 17,2% en 2001 al 21,1% en 2003²⁵ (Tabla I), llegando a superar el 27% en 2005 (datos no publicados). Asimismo, la proporción global de *E. coli* productor de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE), mecanismo que genera resistencia a la mayoría de antibióticos β -lactámicos incluyendo cefalosporinas de 3ª y 4ª generación, aumentó drásticamente desde el 1,6% (2001) al 4,1% (2003)²⁵ (Tabla I), ascenso que ha continuado hasta casi alcanzar el 8% en 2005. Como consecuencia de todo ello, la prevalencia de

Tabla I

Tendencias evolutivas en la resistencia a antibióticos en aislamientos invasores en España (REVERA-EARSS 2001-2003)

Problema de resistencia Microorganismo	% de resistencia 2001	% de resistencia 2003
Resistencia a ciprofloxacino <i>E. coli</i>	17,2	21,1*
Producción de BLEE <i>E. coli</i>	1,6	4,1*
Multirresistencia ** <i>E. coli</i>	13,8	20,6*
Resistencia a oxacilina <i>S. aureus</i>	23	24
Disminución de sensibilidad a penicilina <i>S. pneumoniae</i>	39,5	33*
Resistencia a eritromicina <i>S. pneumoniae</i>	28,7	25,7*

* Diferencias estadísticamente significativas
 ** Resistencia a tres o más grupos de antibióticos

multirresistencia en *E. coli* aislados de sangre aumentó un 6,8% entre 2001 (13,8%) y 2003 (20,6%)²⁵.

La resistencia a ciertos antibióticos se ha considerado clásicamente un problema hospitalario, en este contexto cabe destacar que el aumento de la resistencia a ciprofloxacino y a cefalosporinas de 3ª y 4ª generación se ha producido de forma significativa en aislamientos de *E. coli* implicados tanto en infecciones comunitarias como nosocomiales^{25,26}.

Staphylococcus aureus

S. aureus es un importante patógeno asociado a infecciones articulares y de tejidos blandos así como a neumonía y sepsis, y se considera uno de los principales indicadores de la evolución de la resistencia a antibióticos en el ámbito nosocomial. Con la rápida diseminación de la resistencia a penicilina mediada por la producción de penicilinasas (actualmente la producen más el 90% de las cepas), las penicilinas semisintéticas del

tipo de la meticilina y oxacilina se convirtieron en la principal arma terapéutica frente a las infecciones producidas por este microorganismo. Sin embargo, la resistencia a estos antibióticos ha generado en los últimos años un grave problema clínico en hospitales de todo el mundo.

Según los resultados obtenidos por REVERA-EARSS en 40 hospitales españoles entre 2000 y 2002, la resistencia a oxacilina en 3.113 aislamientos de *S. aureus* se detectó en 762 cepas (24,5%)²⁷. Además se observó, una fuerte asociación con la resistencia a otros antibióticos no β-lactámicos como ciprofloxacino, eritromicina y gentamicina, a los que presentaba resistencia el 25,4%, 25,2% y 12,1% de las cepas, respectivamente²⁷. Aunque la aparición de *S. aureus* resistentes a meticilina (SARM) se ha considerado un problema principalmente hospitalario, en los últimos años se ha detectado un progresivo incremento en las infecciones producidas por SARM de origen comunitario²⁸. Además de las importantes implicaciones terapéuticas, cabe destacar que estos clones comunitarios suelen producir infecciones más virulentas que los hospitalarios, debido principalmente a la producción de la leucocidina Pantone-Valentine²⁸.

Aunque muy infrecuente y aún no descrita en España, es importante resaltar la aparición de resistencia de alto nivel a glucopéptidos, principal alternativa terapéutica clásica a las infecciones producidas por SARM. Tras la descripción en 2002 del primer caso de *S. aureus* con alta resistencia a vancomicina, recientemente se han comunicado nuevas cepas con este perfil en EE.UU.²⁹. Esta resistencia está mediada por el gen *vanA* característico de enterococos, su origen probable, y hasta la fecha sólo se ha detectado en cepas que también son resistentes a meticilina.

Streptococcus pneumoniae

S. pneumoniae es otro de los principales agentes bacterianos causante de infecciones invasivas (meningitis, sepsis) y de infecciones del tracto respiratorio, incluyendo otitis, sinusitis y neumonías, siendo considerado el prototipo de patógeno comunitario.

Hasta principios de la década de los ochenta la mayoría de las cepas de neumococo eran sensibles a penicilinas. Sin embargo, en las últimas décadas se han detectado aislamientos con cambios estructurales en las PBPs, dianas donde actúan los antibióticos β-lactámicos, que condicionan una disminución de la sensibilidad no sólo a las penicilinas, sino también, en menor o

Figura 5
Distribución geográfica en Europa de la resistencia a meticilina en *S aureus* (A) y de la resistencia a ciprofloxacino en *E coli* (B) en 2004. (Datos del European Antimicrobial Resistance Surveillance System. Página web de EARSS. Publicado por el RIVM en <http://www.rivm.nl/earss/>).



mayor medida, a todo este grupo de antibióticos. La mayoría de estas cepas presentan sensibilidad intermedia a penicilina, concentraciones mínimas inhibitorias (CMIs) entre 0,1-1 mg/L, con poca repercusión en clínica respiratoria³⁰ ya que es posible el tratamiento de infecciones extrameningeas con dosis más altas de las habituales de estos antibióticos. No obstante, la existencia de cepas con CMIs 2 mg/L, catalogadas como resistentes, hace aconsejable buscar alternativas terapéuticas.

La disminución de sensibilidad a penicilina en neumococos en España alcanzó hasta el 60% durante los últimos años del siglo pasado^{3,31}, con cifras siempre más altas en aislamientos de muestra respiratoria que en los de sangre o LCR. Sin embargo, a partir de 2001 se ha detectado una tendencia al descenso en el porcentaje de cepas no sensibles a penicilina en España. De esta forma, el 39,5% de aislamientos invasores (sangre y LCR) con reducción de sensibilidad a penicilina detectado en 2001 por la red REVERA-EARSS descendió significativamente al 33% en 2003³² (Tabla I) y actualmente se encuentra por debajo del 30%. Esta variación se produjo fundamentalmente a expensas de los aislamientos de niños ≤ 14 años de edad, descenso del 60,4% en 2001 al 41,2% en 2003³². En cualquier caso, hay que destacar que la mayoría de los aislamientos con sensibilidad disminuida a penicilina presentan una sensibilidad intermedia, y sólo un pequeño porcentaje tienen alta resistencia a penicilina, inferior al 10% del total de las cepas estudiadas por REVERA-EARSS³².

La resistencia a macrólidos en aislamientos invasores de *S. pneumoniae* alcanzó el 26,6% entre 2001 y 2003 (Tabla I)³² presentando una clara asociación con la disminución de sensibilidad a penicilina. El 12,4% de las cepas sensibles a penicilina fueron resistentes a eritromicina mientras que entre las cepas no sensibles a penicilina la resistencia a eritromicina superó el 55%³².

La gran mayoría de las infecciones producidas por neumococos podrían ser tratadas eficazmente con ceftriaxona o cefotaxima, ya que sólo presentaron resistencia de alto nivel (≥ 2 mg/L) el 1,4% de los 1968 aislamientos estudiados por REVERA-EARSS entre 2001 y 2003³².

Resistencia comparada en Europa

La resistencia a antibióticos en Europa presenta un claro patrón norte-sur con unas prevalencias que, en general, son mucho más elevadas en los países mediterráneos que en los nórdicos o centroeuropeos. España es uno de los países europeos más afectados por la resistencia a antibióticos. El porcentaje de disminución de sensibilidad a penicilina en neumococos invasores (29%) fue el segundo más alto de los países europeos participantes en EARSS en 2004, sólo superado por Israel (37%) y con cifras semejantes a Francia y Portugal³³. En otros importantes marcadores de resistencia como son la resistencia a fluoroquinolonas en *E. coli* y la resistencia a metilicina en *S. aureus*, España también ocupa uno de los primeros lugares (Figura 5). Según EARSS, el 25,4% de resistencia a ciprofloxacino en *E. coli* alcanzado en 2004 en España sólo fue inferior a las cifras detectadas en Italia (27,8%) y Portugal (26,7%)³³. En cuanto a la resistencia a metilicina en *S. aureus*, aunque también estamos a la cabeza con un 26,5% en 2004, hubo hasta 6 países que tuvieron cifras significativamente más altas ese año, entre ellos el Reino Unido (43,7%), Bélgica (33,3%) y otros países mediterráneos como Grecia (44%) e Italia (39,8%)³³.

Para hacer frente a las resistencias, todos los agentes implicados deben aunar esfuerzos, principalmente los prescriptores, los farmacéuticos, la administración sanitaria, y la industria farmacéutica. Recientemente varias sociedades médicas (AEPap, REAP, SEFaC, SEFC y semFYC), han elaborado un documento de consenso sobre la utilización de antibióticos en Atención Primaria para contribuir a mejorar el tratamiento antiinfeccioso. Por otra parte, es necesaria la colaboración internacional para hacer frente a un problema de esta magnitud. Hay que aprender de las acciones correctoras que han llevado a cabo distintos países. Algunas acciones han dado lugar a un descenso de las resistencias, este es el caso de Finlandia³⁴. Sin embargo en otros casos, el resultado no ha sido tan satisfactorio como se había esperado, o simplemente no se ha estudiado el impacto de las mismas³⁵.

Es evidente que en España, donde en los últimos años ha aumentado tanto el consumo de antibióticos como la resistencia frente a ellos, es necesario emprender acciones con el objeto de racionalizar su uso y frenar la aparición de resistencias. Estas acciones deben estar estratégicamente diseñadas y su impacto adecuadamente cuantificado en relación a variaciones cuantitativas y cualitativas del consumo, la respuesta clínica de los pacientes y la prevalencia de resistencias.

Bibliografía

1. Thamdrup V, Borge K (Editors). The Microbial Threat. Recommendations of European Union Conference on The Microbial Threat, Copenhagen 1998. Denmark: Ministry of Health and Ministry of Food, Agriculture and Fisheries.
2. World Health Organisation. Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance. WHO 2001, Geneva, Switzerland.
3. Baquero F, García-Rodríguez JA, García de Lomas JC, Aguilar L and The Spanish Surveillance Group for Respiratory Pathogens. Antimicrobial resistance of 1.113 *Streptococcus pneumoniae* isolates from patients with respiratory tract infections in Spain: Results of a 1-year (1996-1997) multicenter surveillance study. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 357-379.
4. Campos J, Baquero F. Resistencia a antibióticos: ¿qué hacer ahora?. *Med Clin* 2002; 119: 656-658.
5. Niels Frimodt-Moller, Frank Espersen, Bodil Jacobsen, Jorgen Schludnt, Anders Meyling, and Henrik Wegener. Problems with Antibiotic Resistance in Spain and their relation to antibiotic use in human elsewhere. *CID* 1997; 25:939-940.
6. Wenzel RP, Edmond MB. Managing antibiotic resistance. *N Engl J Med* 2000; 343: 1961-1993.
7. Kim T, Oh PL, Simor AE. The economic impact of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Canadian hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2001; 22: 99-104.
8. Metlay J, Hoffmann J, Cetron M, Fine M, Farley M, Whitney C, et al. Impact of penicillin susceptibility on medical outcomes for adult patients with bacteremic pneumococcal pneumonia. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 520-528.
9. Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, Elseviers M, for the ESAC Group. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet* 2005; 365: 579-587.
10. Metlay JP, Powers JH, Dudley MN, Christiansen K, Finch RG. Antimicrobial drug resistance, regulation, and research. *Emerg Infect Dis* 2006; 12: 183-190.
11. Williams RJ, Heymann DL. Containment of antimicrobial resistance. *Science* 1998; 279: 1153-1154.
12. Bronzwaer S, Lönnroth A, Haigh R. The European Community Strategy against antimicrobial resistance. *Eurosurveillance* 2004; 9 (1-3):30-34.
13. Oteo J, Campos J. Valor de los sistemas de vigilancia de resistencia a antibióticos. *Enf Inf y Microbiol Clin* 2003; 21: 123-125.
14. Capellà D. Descriptive tools and analysis. En: Dukes MNG, editor, Drug utilization studies – methods and uses. Copenhagen: WHO Regional Publications, European series nº 45, 1993
15. WHO Collaborating Centre for Drugs Statistics Methodology. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification index including defined daily doses (DDDs) for plain substances. Oslo: WHO CCDSM, 1999.
16. Comunicación sobre riesgos de medicamentos a profesionales sanitarios. Ref: 2006/1, 13 de marzo de 2006. Uso de asociación de Amoxicilina/Clavulánico y riesgo de hepatotoxicidad. (<http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/amoxiclavulanico.htm>).
17. Barbaro-González A, Pastor-Sánchez R, del Arco-Ortiz de Zárate J, Eyaralar-Riera T, Espejo-Guerrero J. Demanda médica de medicamentos de prescripción sin receta médica. *Aten Primaria* 2006; 37(2): 78-87.
18. Grigoryan L, Haaijer-Ruskamp FM, Burgerhof JG, Mechtler R, et al. Self-medication with antimicrobial drugs in Europe. *Emerg Infect Dis* 2006; 12 (3): 452-459.
19. Caminal J, Rovira J. Antibiotic prescription in primary health care: clinical and economic perspectives (Catalonia, Spain). *Eur J Public Health* 2005; 15(3): 276-281.
20. Jelinski S, Parfrey P, Hutchinson J. Antibiotic utilization in community practices: guideline concurrence and prescription necessity. *Pharmacoepidemiol Drug Safety* 2005; 14:319-326.
21. Ras Vidal E, Noguera Vila I. Estudio sobre la adhesión al tratamiento antibiótico en las enfermedades agudas en la población infantil de atención primaria. *Aten Primaria* 2005; 35 (3): 114.
22. Fluit AC, Jones ME, Schmitz FJ, Acar J, Gupta R, Verhoef J. Antimicrobial susceptibility and frequency of occurrence of clinical blood isolates in Europe from the SENTRY antimicrobial surveillance program, 1997-1998. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 454-460.
23. Karlowsky JA, Kelly LJ, Thornsberry C, Jones ME, Sahm DF. Trends in antimicrobial resistance among urinary tract infection isolates of *Escherichia coli* from female outpatients in the United States. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 2540-2545.
24. Lázaro E, Madurga M, de Abajo FJ. Evolución del consumo de antibióticos en España, 1985-2000. *Med Clin* 2002; 118: 561-568.
25. Oteo J, Lázaro E, de Abajo FJ, Baquero F, Campos J and Spanish EARSS Group. Antimicrobial-resistant invasive *Escherichia coli*, Spain. *Emerg Infect Dis* 2005; 11: 546-553.
26. Rodríguez-Baño J, Navarro MD, Romero L, Martínez-Martínez L, Muniain MA, Perea EJ, Perez-Cano R, Pascual A. Epidemiological and clinical features of infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in non-hospitalized patients. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 1089-1094.
27. Oteo J, Baquero F, Vindel A, Campos J, and Spanish EARSS Group. Antibiotic resistance in 3113 blood isolates of *Staphylococcus aureus* in 40 Spanish hospitals participating in the European Antimicrobial Resistance Surveillance System (2000-2002). *J Antimicrob Chemother* 2004; 53: 1033-1038.
28. Francis JS, Doherty MC, Lopatin U, Johnston CP, Sinha G, Ross T et al. Severe community-onset pneumonia in healthy adults caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying the Panton-Valentine leukocidin genes. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 100-107.
29. Centers for Disease Control and Prevention. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Morb Mortal Wkly Rep* 2004; 53: 322-323.

30. Pallarés R, Liñares J, Vadillo M, Cabellos C, Manresa F, Viladrich PF et al. Resistance to penicillin and cephalosporin and mortality from severe pneumococcal pneumonia in Barcelona, Spain. *N Engl J Med* 1995; 333: 474-480.

31. Oteo J, Alós JI, Gómez-Garcés JL. Antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* in 1999-2000 in Madrid (Spain): Multi-center surveillance study. *J Antimicrob Chemother* 2001; 47: 215-218.

32. Oteo J, Lázaro E, de Abajo FJ, Campos J, and Spanish EARSS Group. Trends in antimicrobial resistance in 1.968 invasive *Streptococcus pneumoniae* strains isolated in Spanish hospitals (2001-2003): Decreasing penicillin-resistance in children's isolates. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 5571-5577.

33. Página web de EARSS. Publicado por el RIVM en <http://www.rivm.nl/earss/>.

34. Seppälä H, Klaukka T, Vuopio-Varkila J, Muotiala A, et al. The effect of changes in the consumption of macrolide antibiotic on erythromycin resistance in group A Streptococci in Finland. *N Engl J Med* 1997; 337 (7): 441-446.

35. Carbon C, Bax RP. Regulating the use of antibiotic in the community. *BMJ* 1998; 317: 663-665.

Nuevos principios activos

Revisión 2005

Este es el decimoquinto año que se publica la recopilación anual de los nuevos medicamentos autorizados en España. En el presente número se informan, en forma de tabla resumen, todos los principios activos autorizados durante 2005.

Todos ellos se encuentran en los medicamentos* con autorización de comercialización otorgada por la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y con acuerdo de precio en 2005.

En 2005 se han autorizado **992 medicamentos*** (que corresponden a 2.175 formatos) de los cuales son:

- Uso Hospitalario, 127 (699 formatos)
- Diagnóstico Hospitalario, 67 (113 formatos)
- Publicitarios, 62 (87 formatos)
- De Prescripción normal con receta 736 (1.276 formatos)

Este último año se han registrado **20 nuevos principios activos** contenidos en **36 medicamentos** que incluyen **38 formatos**.

Por grupos terapéuticos el más numeroso es, como el año anterior, el grupo terapéutico L (Antineoplásicos) con 6 principios activos nuevos, seguido del grupo N (Sistema Nervioso) con 3 principios activos y en tercer lugar están los grupos (A, C y J) con 2 principios activos cada uno.

Si analizamos los principios activos por su innovación terapéutica, se destacan:

- 4 principios activos representan una innovación importante. Bevacizumab y Cinacalcet (que representan una nueva vía farmacológica en la indicación que tienen autorizada, mejorando la eficacia clínica del tratamiento estándar), Eplerenona (inicialmente presenta menor incidencia de reacciones adversas que el tratamiento estándar) y Mitotano (que representa una nueva vía farmacológica en la indicación que tienen autorizada, mejora la eficacia clínica e inicialmente presenta menor incidencia de reacciones adversas que el tratamiento estándar).

- 9 principios activos representan una innovación moderada. Aminolevulinato de metilo, Anagrelida, Bivalirudina, Efalizumab, Ranelato de estroncio, Ácido gadobénico, Insulina detemir, Pemetrexed y Zonisamida. Todos aportan una ligera mejora, pero no sustancial respecto a los tratamientos ya existentes.

En la siguiente tabla y primera columna de "Principio activo" además de especificar el nombre se señala el procedimiento de registro por el que ha sido autorizado: nacional o europeo (reconocimiento mutuo o centralizado).

Notas

* Medicamentos: nuevo término de la especialidad farmacéutica según la recientemente aprobada "Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios"