

Resistencia bacteriana a antimicrobianos: su importancia en la toma de decisiones en la práctica diaria

*Daza Pérez R.M.**

RESUMEN

■ Las bacterias son capaces de desarrollar mecanismos de resistencia, siendo España un país que destaca por su alta prevalencia sobre todo en especies que causan infecciones fundamentalmente extrahospitalarias.

Los mecanismos de resistencia adquiridos y transmisibles son los más importantes y consisten fundamentalmente en la producción de enzimas bacterianas que inactivan los antibióticos o en la aparición de modificaciones que impiden la llegada del fármaco al punto diana o en la alteración del propio punto diana. Una cepa bacteriana puede desarrollar varios mecanismos de resistencia frente a uno o muchos antibióticos y del mismo modo un antibiótico puede ser inactivado por distintos mecanismos por diversas especies bacterianas.

En el ámbito extrahospitalario las enfermedades infecciosas deben tratarse la mayoría de las veces de forma empírica por dificultad de acceso a los estudios microbiológicos o por la lentitud de los mismos; en estos casos el tratamiento debe apoyarse en la etiología más probable del cuadro clínico, en la sensibilidad esperada de los patógenos más frecuentes y en los resultados previsibles según los patrones de sensibilidad del entorno.

PALABRAS CLAVE: Antibiótico, resistencia, antimicrobiano.

Inf Ter Sist Nac Salud 1998; 22: 57-67.

INTRODUCCIÓN

La utilización terapéutica de la penicilina y otros antibióticos a partir de los años cuarenta ha sido uno

ABSTRACT

■ Bacteria are capable of developing mechanisms of resistance, and in Spain there is an especially high prevalence of species that cause mainly community-acquired infections.

Acquired and transmissible mechanisms of resistance are the major types and basically consist in the production of bacterial enzymes that inactivate the antibiotics, in changes that impede the drug from reaching its target or in the alteration of the target itself. A bacterial strain can develop a number of mechanisms of resistance to one or more antibiotics, while an antibiotic can be inactivated through diverse mechanisms induced by different bacterial species.

In the community, infectious diseases usually must be treated empirically because of the inaccessibility of microbiological studies or the delays involved in these tests; in such cases, treatment should focus on the most probable etiology of the clinical patterns expected of the most common pathogens.

KEY WORDS: Antibiotic, resistance, antimicrobial agent.

de los logros más importantes de este siglo. Desde entonces se han obtenido, comercializado y utilizado una gran cantidad de antimicrobianos y sin embargo, así como al comienzo de la era antibiótica se tenía la falsa esperanza de que las enfermedades producidas por microbios desaparecerían, pronto se puso de

(*) Jefe de Sección del Servicio de Microbiología.
Hospital Universitario Clínica Puerta de Hierro. Madrid.

manifiesto que las bacterias eran capaces de desarrollar mecanismos de resistencia y así en los años 50 ya se conocían cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes a penicilina.

Desde un punto de vista práctico una bacteria es sensible a un antibiótico, cuando el antibiótico es eficaz frente a ella y podemos esperar la curación de la infección; por el contrario es resistente cuando su crecimiento sólo puede ser inhibido a concentraciones superiores a las que el fármaco puede alcanzar en el lugar de la infección (1).

Cuando un enfermo presenta un cuadro infeccioso que presumiblemente no puede curar espontáneamente, el médico deberá preguntarse si se encuentra realmente frente a una infección de origen bacteriano, cuál es su localización y qué microorganismo puede ser responsable de la misma.

Así en la infección de vías respiratorias, una de las localizaciones más frecuentes, la mayoría de las veces se tratará de procesos de naturaleza vírica que no precisan tratamiento antibiótico y tienden a la curación espontánea. El uso erróneo o innecesario de antimicrobianos en esta indicación representa uno de los gastos más importantes de estos fármacos en el ámbito extrahospitalario y potencia la aparición de cepas resistentes a los antibióticos de mayor uso. Las infecciones de localización intestinal aunque son habitualmente bacterianas, pocas veces requieren tratamiento antibiótico pues tienden a la curación espontánea, aunque sí es recomendable el tratamiento en infecciones febriles con cuadro abdominal y diarrea patológica sobre todo si el enfermo tiene alguna patología que le disminuya las defensas como edad avanzada, diabetes, etc. (2).

En una encuesta nacional realizada en 1994 sobre 48.076 pacientes vistos en atención primaria, se prescribieron antibióticos en las dos terceras partes de los casos diagnosticados de algún tipo de enfermedad infecciosa, aunque las prescripciones fueron consideradas como inapropiadas en el 36,5% de los casos (3).

Algunas infecciones como otitis, abscesos o amigdalitis que casi siempre están producidas por los mismos gérmenes, habitualmente son sensibles a antibióticos conocidos y no suelen presentar dificultades en el diagnóstico. Sin embargo, en infecciones como neumonía, artritis, uretritis, etc., en las que varios microorganismos pueden ser responsables, requieren una orientación diagnóstica rápida y la elección de un antibiótico de eficacia

probable. Aunque a veces es difícil o incluso imposible, lo ideal sería ante la sospecha de infección, realizar previamente un estudio microbiológico, pues la elección más correcta de un antibiótico es la que se instaure tras el aislamiento del germen y después de estudiar su sensibilidad *in vitro* (2).

La elección del tratamiento antibiótico en la práctica diaria, estará pues condicionada a todo lo anteriormente expuesto y también muy especialmente a las resistencias bacterianas que podemos encontrar (4).

El problema de la resistencia y su incremento a nivel mundial está bien estudiado, siendo España un país conocido en el mundo desarrollado por la alta prevalencia de resistencia, sobre todo en especies que causan infecciones fundamentalmente extrahospitalarias: neumococo, meningococo, *Haemophilus influenzae*, *Campylobacter sp*, *Salmonella sp* o *E. coli*, siendo también uno de los países con mayor consumo de antibióticos por habitante (4). El consumo (uso y/o abuso) de los antibióticos influye en las resistencias, no sólo de las bacterias patógenas, sino también de las saprofitas y oportunistas (5).

Las cepas resistentes se hacen predominantes por la presión selectiva de los antibióticos que hacen desaparecer las bacterias sensibles, no estando implicados solamente los antibióticos utilizados en medicina, sino también y de forma muy importante los empleados en veterinaria.

Debemos considerar la importancia que tienen en la práctica diaria los distintos tipos y mecanismos de resistencia que presentan las bacterias frente a los antimicrobianos disponibles, y tenerlos en cuenta a la hora de instaurar un tratamiento antibacteriano, ya que es sabido que las infecciones causadas por bacterias resistentes se asocian a una mayor morbilidad, mortalidad y coste que las causadas por bacterias sensibles de la misma especie (6).

En esta breve revisión pretendemos dar una idea globalizada del problema que presentan las resistencias a los antimicrobianos en los patógenos implicados con mayor frecuencia en nuestro medio en los procesos infecciosos.

MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS ANTIBIÓTICOS

Para conseguir destruir o inhibir a los microorganismos, los antibióticos deben atravesar la barrera superficial de la bacteria y después fijarse sobre su diana (7), es

decir, sobre alguna de las estructuras o mecanismos bioquímicos que le son necesarios para multiplicarse o para sobrevivir. Los mecanismos de acción de los antibióticos son diversos y a veces múltiples, pero todos operan en alguno de los siguientes puntos: impidiendo la síntesis de ácidos nucleicos, de proteínas o de la pared celular o bien alterando la membrana celular de la bacteria sobre la que actúan.

MECANISMOS DE RESISTENCIA DE LAS BACTERIAS

Las bacterias, por su tremenda capacidad de adaptación, pueden desarrollar mecanismos de resistencia frente a los antibióticos. Existe una **resistencia natural o intrínseca** en las bacterias si carecen de diana para un antibiótico (como la falta de pared en el *Mycoplasma* en relación con los betalactámicos). La **resistencia adquirida** es la realmente importante desde un punto de vista clínico: es debida a la modificación de la carga genética de la bacteria y puede aparecer por mutación cromosómica o por mecanismos de transferencia genética. La primera puede ir seguida de la selección de las mutantes resistentes (rifampicina, macrólidos), pero la **resistencia transmisible** es la más importante, estando mediada por plásmidos, transposones o integrones, que pueden pasar de una bacteria a otra (1,8).

Las bacterias se hacen resistentes a los antibióticos desarrollando mecanismos de resistencia que impiden al antibiótico ejercer su mecanismo de acción. Los MECANISMOS DE RESISTENCIA de las bacterias son fundamentalmente tres:

1) Inactivación del antibiótico por enzimas: La bacteria produce enzimas que inactivan al antibiótico; las más importantes son las betalactamasas y muchas bacterias son capaces de producirlas. En los gram positivos suelen ser plasmídicas, inducibles y extracelulares y en las gram negativas de origen plasmídico o por transposones, constitutivas y periplásmicas. También hay enzimas modificantes de aminoglucósidos y aunque no es éste su principal mecanismo de resistencia, también el cloranfenicol, las tetraciclinas y los macrólidos pueden ser inactivados por enzimas,

2) Modificaciones bacterianas que impiden la llegada del antibiótico al punto diana: Las bacterias producen mutaciones en las porinas de la pared que impiden la entrada de ciertos antibióticos (betalactámicos) o alteran los sistemas de transporte (aminoglucósidos

en los anaerobios). En otras ocasiones pueden provocar la salida del antibiótico por un mecanismo de expulsión activa, impidiendo que se acumule en cantidad suficiente para que actúe eficazmente.

3) Alteración por parte de la bacteria de su punto diana, impidiendo o dificultando la acción del antibiótico. Aquí podemos contemplar las alteraciones a nivel del ADN girasa (resistencia de quinolonas), del ARNr 23S (macrólidos) de las enzimas PBPs (proteínas fijadoras de penicilina) necesarias para la formación de la pared celular (resistencia a betalactámicos).

Una misma bacteria puede desarrollar varios mecanismos de resistencia frente a uno o muchos antibióticos y del mismo modo un antibiótico puede ser inactivado por distintos mecanismos de diversas especies bacterianas, todo lo cual complica sobremanera el estudio de las resistencias de las bacterias a los distintos antimicrobianos.

LA RESISTENCIA EN LOS PRINCIPALES GRUPOS DE ANTIBACTERIANOS

■ BETALACTÁMICOS

La resistencia que desarrollan las bacterias frente a los betalactámicos representa un grave problema, pues es probablemente el grupo de antibióticos más utilizado. Las bacterias desarrollan al menos tres mecanismos para hacerse resistentes a ellos, que son independientes entre sí pero que pueden actuar sinérgicamente: alteración de las enzimas diana (PBPs), alteración de la membrana externa y producción de enzimas inactivantes (betalactamasas).

Las PBPs son necesarias para que la bacteria forme su pared celular, y los antibióticos betalactámicos se fijan en estas enzimas impidiéndolo. Si la bacteria modifica sus PBPs de modo que no fijen antibiótico, se hará resistente; otros mecanismos serían la hiperproducción o la adquisición de PBPs resistentes. La resistencia a meticilina en estafilococos, a betalactámicos en neumococo y enterococos y en algunas bacterias gram negativas (*Haemophilus*, gonococo), pueden ser debidas a alteraciones de PBPs.

La modificación de la membrana externa, cuando es el único mecanismo implicado no suele ser importante, pero sí cuando se asocia a la producción de betalactamasas, siendo especialmente decisiva en los gram negativos, pues los betalactámicos entran a través de las porinas, que al modificarse o desaparecer

pueden causar resistencia en *E. coli*, *Pseudomonas*, *Haemophilus* y gonococo (1).

La producción de enzimas inactivantes es sin duda el mecanismo más importante de los betalactámicos ya que la adquisición de betalactamasas (plasmídicas o cromosómicas), es la causa más frecuente de resistencias. Las betalactamasas plasmídicas de gram negativos producen alto nivel de resistencia y están muy extendidas sobre todo entre las enterobacterias, algunas son de espectro ampliado y confieren resistencia a la práctica totalidad de los antibióticos betalactámicos. Desde que se puso de manifiesto la importancia de las betalactamasas, se buscaron inhibidores de estas enzimas (9), incluyéndose en este término diferentes compuestos químicos, entre los que destacan ácido clavulánico, sulbactam, y tazobactam, sin embargo ya se han detectado una nueva clase de betalactamasas que confiere resistencia a estos inhibidores.

■ AMINOGLUCÓSIDOS

La inactivación enzimática mediada por plásmidos representa el principal mecanismo de resistencia en enterobacterias, *Pseudomonas*, estafilococos y enterococos, pero existen otros mecanismos como alteraciones en la permeabilidad de la membrana y/o mutaciones cromosómicas. Las bacterias anaerobias son resistentes de modo natural por carecer de sistemas de transporte para captar a los aminoglucósidos (1,10).

■ GLUCOPÉPTIDOS

Las micobacterias, los hongos y las bacterias gram negativas son resistentes debido a la incapacidad de la molécula de atravesar la membrana externa y por lo tanto de llegar a la diana, siendo excepción algunas cepas de *Flavobacterium meningosepticum* y de *Neisseria gonorrhoeae*.

En cuanto a los enterococos existen tres fenotipos de resistencia: el fenotipo *VanA* o cepas de alto nivel de resistencia tanto a vancomicina como a teicoplanina; el fenotipo *VanB* sensibles a teicoplanina y con niveles variables a vancomicina y el fenotipo *VanC* resistente a bajo nivel sólo a vancomicina (11).

■ MACRÓLIDOS Y LINCOSAMIDAS

Estos grupos de antibióticos por ser hidrofóbicos atraviesan mal la membrana externa por lo que los

bacilos gram negativos presentan resistencia natural, aunque modificaciones en las nuevas moléculas como azitromicina parecen disminuir este hecho. Existen además mecanismos de exclusión activa. La resistencia por metilaciones que impiden la unión de los fármacos al ribosoma 50S está codificada por plásmidos en transposones, es cruzada y puede ser inducible (en macrólidos de 14 y 15 átomos) o constitutiva (también para los de 16 y lincosamidas) y aparece en cocos gram positivos y bacilos anaerobios gram positivos y negativos; también la producción de enzimas transferasas puede determinar resistencia de estafilococos para lincomicina y clindamicina (1,5).

■ QUINOLONAS

La resistencia está relacionada con la diana principal de acción, la topoisomerasa II o girasa y fundamentalmente en la subunidad A del ribosoma. No obstante cada vez se da más importancia a la presencia de mecanismos de expulsión que impiden alcanzar concentraciones intracelulares de antibiótico suficientes o dificultan el paso a través de la pared; recientemente se ha descrito también la presencia de plásmidos e incluso una cepa de *Klebsiella pneumoniae* con un plásmido de resistencia múltiple que incluía también quinolonas (12).

■ TETRACICLINAS

Aunque existe resistencia por modificación enzimática codificada por transposones, el mecanismo de resistencia más importante en enterobacterias es por expulsión activa y en gram positivos y en algunos gram negativos como *Neisseria*, *Haemophilus*, *Campylobacter* y *Bacteroides*, por producción de proteínas citoplásmicas que impiden la unión de la molécula al ribosoma. En general la resistencia es cruzada para todas las tetraciclinas (1).

■ CLORANFENICOL

La modificación enzimática (plasmídica o cromosómica) es el mecanismo de resistencia principal, aunque también se han detectado cambios en la permeabilidad de la membrana externa (5).

LA TOMA DE DECISIONES

La infección (bacteriana o vírica) es la patología extrahospitalaria más frecuente, ya que supone una de cada tres consultas en pacientes adultos y hasta el

75% en pediatría. Habitualmente suelen ser de etiología múltiple, benignas, de comienzo agudo, con manifestaciones locales, que orientan al médico en la búsqueda del diagnóstico más probable; aunque un pequeño porcentaje se cronifican, existe una elevada incidencia de enfermedades agudas, autolimitadas, en las que además, no hay un acuerdo definitivo acerca de la efectividad del tratamiento (2,14).

El axioma «una bacteria = una enfermedad» ha sido ampliamente superado y en el momento actual sabemos que una especie bacteriana y sus mecanismos de resistencia, pueden encontrarse presentes en diversos cuadros clínicos. En el ámbito extrahospitalario las enfermedades infecciosas deben ser tratadas la mayoría de las veces de forma

empírica, bien por la dificultad de acceso a los estudios microbiológicos o bien por la lentitud de los mismos. En estos casos el tratamiento empírico debe apoyarse (después de recoger las muestras adecuadas para confirmar el agente y su sensibilidad) en la etiología más probable del cuadro clínico, en la sensibilidad esperada de los patógenos más frecuentemente involucrados y en los resultados previsibles según la experiencia acumulada (13).

Las infecciones más comunes y sus agentes más probables se exponen en la Tabla I. A continuación analizaremos los microorganismos a los que nos vamos a enfrentar con mayor frecuencia y las posibles alternativas terapéuticas.

TABLA I

FORMAS CLÍNICAS DE LAS INFECCIONES BACTERIANAS MÁS COMUNES Y SUS AGENTES ETIOLÓGICOS MÁS PROBABLES

FORMAS CLÍNICAS	MICROORGANISMOS MÁS FRECUENTEMENTE AISLADOS
<ul style="list-style-type: none"> • INFECCIONES RESPIRATORIAS ALTAS Y DE ORL 	<p><i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>M. catharralis</i> <i>S. pyogenes</i> <i>S. agalactiae</i> <i>S. aureus</i> <i>Pseudomonas sp.</i></p>
<ul style="list-style-type: none"> • INFECCIONES RESPIRATORIAS BAJAS 	<p><i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>C. pneumoniae</i> <i>M. pneumoniae</i> <i>Pseudomonas sp.</i></p>
<ul style="list-style-type: none"> • INFECCIONES DEL TRACTO URINARIO 	<p><i>E. coli</i> y otras enterobacterias Enterococo <i>Pseudomonas sp.</i> <i>S. saprophyticus</i> <i>S. agalactiae</i></p>
<ul style="list-style-type: none"> • INFECCIONES INTESTINALES Y HEPATOBILIARES 	<p><i>Salmonella sp.</i> <i>Shigella sp.</i> Otras enterobacterias <i>C. jejuni</i></p>

TABLA I (Continuación)

FORMAS CLÍNICAS	MICROORGANISMOS MÁS FRECUENTEMENTE AISLADOS
<ul style="list-style-type: none"> • INFECCIONES CUTÁNEAS, DE TEJIDOS BLANDOS Y OSTEOARTICULARES 	<i>S. aureus</i> <i>S. pyogenes</i> <i>S. agalactiae</i>
<ul style="list-style-type: none"> • ENFERMEDADES DE TRANSMISIÓN SEXUAL 	<i>N. gonorrhoeae</i>
<ul style="list-style-type: none"> • SEPSIS, BACTERIEMIAS Y ENDOCARDITIS 	<i>C. trachomatis</i> <i>S. aureus</i> Estafilococos coagulasa negativo Enterococo <i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i>
<ul style="list-style-type: none"> • MENINGITIS 	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>N. meningitidis</i>

* *Staphylococcus aureus*

Es una bacteria capaz de sobrevivir en condiciones adversas, coloniza fácilmente las superficies cutáneas e invade los tejidos, por lo que los cuadros clínicos que podemos encontrar más frecuentemente ocasionados por este microorganismo son infecciones de piel, anexas cutáneas y tejidos blandos, otitis, osteomielitis, artritis, neumonía y sepsis (14).

El pronóstico de las infecciones por *S. aureus* cambió sustancialmente con la introducción de la penicilina, pero pronto se aislaron cepas productoras de penicilinas; la transmisión por plásmidos de esta resistencia favoreció su propagación, siendo en el momento actual más del 90% de las cepas, tanto extra como intrahospitalarias, resistentes por este mecanismo (15). La aparición de meticilina y otras penicilinas y cefalosporinas resistentes a penicilinas, pareció resolver el problema un tiempo, pero pronto empezaron a aparecer cepas meticilin-resistentes, que a nivel clínico se asocian también con resistencia a múltiples antibióticos (penicilinas, cefalosporinas, macrólidos, lincosamidas, aminoglucósidos y fluoroquinolonas), permitiendo escasas alternativas terapéuticas. Esta resistencia, que puede aparecer en casi el 20% de los aislados (16), es debida a la adquisición de fragmentos de ADN que determinan una alteración de PBPs.

Ambos mecanismos de resistencia (betalactamasas y alteración de PBP) no son excluyentes y en una misma cepa suele coexistir más de un mecanismo de resistencia.

Desde un punto de vista clínico-terapéutico el mayor problema es el de la multiresistencia asociada ya mencionada, que nos lleva a la limitación de fármacos a utilizar, quedando restringido a mupirocina para uso tópico, glucopéptidos (vancomicina y teicoplanina), rifampicina y trimetoprima + sulfametoxazol (cotrimoxazol), que pueden resultar eficaces en el control y tratamiento de las infecciones producidas por cepas de *S. aureus* resistentes a meticilina (15).

* *Estafilococos coagulasa negativos*

Son importantes sobre todo por su elevada prevalencia en la infección hospitalaria y se ha visto que *S. epidermidis* y otros estafilococos coagulasa negativos suponen la primera causa de bacteriemia nosocomial. Más del 35% de los aislados son meticilin-resistentes, asociándose la resistencia a aminoglucósidos, quinolonas y otros antimicrobianos (16). Se han descrito cepas de *S. epidermidis* y *S. haemolyticus* resistentes a vancomicina y también sensibles a vancomicina pero resistentes a teicoplanina (11).

* *Enterococos*

El papel clínico de los enterococos es importante como agente causante de infecciones nosocomiales, siendo agente causal de infecciones del tracto urinario, heridas, infecciones intraabdominales, bacteriemia y endocarditis. La mayor parte de los aislamientos son *E. faecalis*, seguido de *E. faecium* y sólo el 4% de aislamientos pertenece a otras especies.

A partir de los años 80 la utilización masiva de cefalosporinas y aminoglucósidos ha ocasionado el desarrollo de resistencias y con frecuencia presentan fenómeno de tolerancia lo que supone que, para conseguir un efecto bactericida, se debe asociar un inhibidor de la pared (penicilinas o glucopéptidos) con los aminoglucósidos. La resistencia es baja para ampicilina (21,6%), vancomicina (1,6%) y teicoplanina (0,4%) pero puede llegar a un 50% para los aminoglucósidos (16).

En las cepas sensibles a ampicilina, éste será el tratamiento de elección; en caso contrario se utilizarán glucopéptidos. En cepas multiresistentes es necesario probar otros antibióticos o combinaciones de ellos, como rifampicina, fosfomicina, cloranfenicol y tetraciclinas. Las quinolonas no son eficaces, excepto probablemente las nuevas fluoroquinolonas (12), que pueden ser útiles en las infecciones urinarias (17).

* *Streptococcus pneumoniae*

Es el principal agente de la neumonía adquirida en la comunidad (18), pero produce otras importantes infecciones respiratorias y otorrinolaringológicas (ORL), así como meningitis y sepsis.

Históricamente *S. pneumoniae* fue siempre considerado un microorganismo con un patrón de sensibilidad uniforme tanto a penicilinas, como a la mayoría de los antibióticos. A partir de los años 70 comienzan a aislarse cepas resistentes a penicilina e inmediatamente con patrones de resistencia múltiple, pues se añade además tetraciclinas, cloranfenicol, macrólidos y cotrimoxazol. En este momento los glucopéptidos parecen ser los únicos que conservan al 100% su actividad (16).

España es uno de los países con mayor incidencia de *S. pneumoniae* resistente a penicilina, variando por regiones entre un 11 a un 69% de las cepas globales. La resistencia a los betalactámicos es cromosómica y se debe a cambios en diversas PBPs. Cuando la resistencia es de alto nivel, todos los betalactámicos pierden su actividad salvo imipenem, cefotaxima y

ceftriaxona, pero existen cepas altamente resistentes a cefotaxima y ceftriaxona que en cambio muestran sensibilidad intermedia a penicilina. Las cepas resistentes se aíslan sobre todo en oído y vías respiratorias y son más frecuentes en la población infantil o si se han tenido tratamientos anteriores con betalactámicos (16).

La resistencia múltiple de *S. pneumoniae* complica mucho el tratamiento de las infecciones producidas por este microorganismo y en la elección del antibiótico habrá que considerar el grado de resistencia a penicilina, el lugar de la infección, la resistencia a otros agentes, la gravedad de la infección y la presencia de enfermedades subyacentes.

Así, en el caso de neumonías en pacientes menores de 65 años, sin enfermedades crónicas tanto la *Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica* (19) como la *American Thoracic Society* (20) recomiendan como tratamiento de elección macrólidos o cefalosporinas de segunda generación (cefuroxima) y para el caso de las meningitis se aconseja la cefotaxima o la ceftriaxona, que aunque tienen actividad disminuida sobre los neumococos resistentes a penicilina, constituyen una opción válida en nuestro medio (21).

* *Streptococcus pyogenes*

Es el principal agente de la faringoamigdalitis bacteriana, también es importante en infecciones cutáneas y de tejidos blandos y no parece que presente resistencia a penicilina, que continúa siendo el tratamiento de elección. Se han descrito en cambio resistencias a sulfamidas, tetraciclinas, cloranfenicol, macrólidos y lincosamidas.

* *Streptococcus agalactiae*

Aparte de su importancia como patógeno materno-infantil puede ser agente causal de neumonías, pielonefritis, meningitis, endocarditis, osteomielitis e infecciones de piel y tejidos blandos. Conserva su sensibilidad a penicilina, aún cuando se han descrito algunas resistencias de bajo nivel, por lo que en infecciones graves se puede asociar ampicilina con un aminoglucósido (22).

* *Haemophilus influenzae*

Responsable de una gran variedad de infecciones tanto en niños como en adultos, tales como meningitis,

neumonía, otitis, sinusitis, artritis, sepsis o epiglotitis, también se comporta como patógeno oportunista en pacientes con EPOC o en fibrosis quística. A partir de 1972 se describieron cepas productoras de betalactamasa, transmisible por plásmidos. La frecuencia de estas cepas es variable, pero se encuentran más entre las del grupo B, que son más frecuentes en niños menores de 4 años, y más frecuentes en sepsis y meningitis que en otitis y sinusitis (23).

El tratamiento de elección es amoxicilina, que se asociará a ácido clavulánico cuando la cepa sea productora de betalactamasa (24). No obstante existen cepas resistentes también a betalactámicos, por alteraciones de PBPs y cambios de permeabilidad (14), por lo que en infecciones graves, con sospecha o certeza de estar causadas por este microorganismo el tratamiento se centra en cefalosporinas de tercera generación. En los casos de alergia a betalactámicos el aztreonam constituye una buena alternativa (21,24).

* *Moraxella catarrhalis*

A partir de los años 80 se refiere este microorganismo como agente importante de infección respiratoria en niños y adultos y uno de los principales responsables de sinusitis y otitis en niños, habiéndose encontrado entre un 60 y un 80% de cepas productoras de betalactamasas (23), por lo que el tratamiento debe centrarse en amoxicilina con ácido clavulánico o cefalosporinas de 2ª ó 3ª generación (25). También son muy sensibles a eritromicina y en general a todos los macrólidos (24).

* *Neisseria gonorrhoeae*

La aparición y difusión de cepas resistentes o con sensibilidad disminuida a distintos antibióticos constituye un problema en el tratamiento de estas infecciones. Bajo la presión selectiva de los antibióticos el gonococo ha demostrado una gran capacidad para desarrollar resistencias a penicilina, tetraciclina, aminoglucósidos, y otros antimicrobianos (26,27).

En España hasta 1992, aproximadamente el 20% de las cepas eran productoras de betalactamasas (23), mediadas por plásmidos y transposones; cifra que progresivamente va en aumento alcanzando en la actualidad un porcentaje superior. Actualmente para el tratamiento, se recomiendan antimicrobianos del grupo de las quinolonas o cefalosporinas de 2ª ó 3ª

generación, que son activas sobre la práctica totalidad de las cepas (28).

* *Neisseria meningitidis*

La penicilina ha sido históricamente el tratamiento de elección de la meningitis meningocócica pero a partir de 1985 en nuestro país se han aislado de forma creciente cepas con sensibilidad disminuida, con concentraciones mínimas inhibitorias entre 0,1 y 1 mcg/ml, producida por alteraciones de las PBP (29). Por otra parte, aunque excepcional, existen algunas cepas totalmente resistentes a penicilina por producción de beta-lactamasas, lo que contraindica el uso de penicilina (30). Por eso es recomendable en el momento actual el tratamiento con cefalosporinas de 3ª generación (cefotaxima o ceftriaxona).

* *Enteropatógenos bacterianos*

Las gastroenteritis agudas son cuadros predominantemente de etiología infecciosa causados por una amplia variedad de microorganismos enteropatógenos. En general los cuadros de gastroenteritis aguda en individuos previamente sanos y con buen estado general suelen ser autolimitados y no se recomienda el tratamiento antibiótico. Por este motivo probablemente las sensibilidades de estas bacterias no suponían ningún problema especial, pero en la actualidad el consumo mayor de antibióticos en el hombre y también en los animales con fines terapéuticos o de engorde, hacen imprescindible el conocimiento de su estado de resistencia en aquellos casos en que la clínica del paciente nos aconseje poner un tratamiento (31).

• *Salmonella no typhi*

En España se han publicado tasas de resistencia a ampicilina entre el 6% y el 48% (31), siendo su mecanismo más importante la producción de betalactamasas. Hay también una clara tendencia al aumento de resistencia a cloranfenicol y tetraciclina, mientras que la mayoría de las cepas continúan siendo sensibles a cotrimoxazol y prácticamente no hay resistencias a cefalosporinas de tercera generación ni a fluoroquinolonas.

• *Campylobacter sp*

Es en la actualidad la primera causa bacteriana de gastroenteritis en los países desarrollados. Las cepas de *C. jejuni* eran en un principio sensibles a

macrólidos, doxiciclina y quinolonas, pero en nuestro país se comunica un progresivo aumento de las resistencias a ciprofloxacino así como a macrólidos (31), aunque la prevalencia de resistencia a quinolonas es muy superior comparada con la aparecida con eritromicina.

Una proporción importante de cepas son resistentes a antibióticos betalactámicos por producción de betalactamasas, pero también pueden serlo por otros mecanismos, como alteraciones de PBPs o de las porinas, siendo imipenem, cefepima y amoxicilina-clavulánico los betalactámicos que mantienen mejor actividad.

- *Shigella sp*

Se aconseja tratar a todas las personas infectadas pues se reduce la morbi-mortalidad. Se han descrito cepas resistentes a tetraciclinas, cotrimoxazol y ampicilina, permaneciendo en cambio prácticamente todas las cepas sensibles a ciprofloxacino.

- *Escherichia coli y otras enterobacterias.*

E. coli se aísla casi en el 90% de los casos de infección del tracto urinario (ITU) adquirida en la comunidad, seguido de *Klebsiella*, *Proteus* y *Enterococcus* (17). El tratamiento empírico de estas infecciones deberá instaurarse (tras la historia clínica, exploración y recogida de una muestra de orina para cultivo y sedimento) (14), basándose en las tendencias estadísticas de los gérmenes y las sensibilidades del área de influencia. En líneas generales más del 90% de las cepas de *E. coli* y de otras enterobacterias aisladas en ITU extrahospitalarias son sensibles a cefalosporinas de 2.^a y 3.^a generación, pero al menos el 50% son resistentes a amoxicilina y cotrimoxazol.

Puesto que la mayor parte de las resistencias a amoxicilina lo son por producción de betalactamasa, si se añade ácido clavulánico a la amoxicilina como inhibidor de betalactamasas, el porcentaje de sensibilidad sube a un 90% (9,17). Sin embargo es importante recordar que los inhibidores de betalactamasas actúan como inductores de cefalosporinas, aunque en cualquier caso las combinaciones de amoxicilina-clavulánico y ampicilina-sulbactam representan la oportunidad de poder seguir utilizando aminopenicilinas para el tratamiento de infecciones causadas por enterobacterias.

En cuanto a las quinolonas la resistencia de cepas de *E. coli* aisladas en infecciones urinarias ha

aumentado paulatinamente, estando relacionada con la edad del paciente, llegando hasta el 50% en los mayores de 65 años que tienen recidivas de infección. Cuando la decisión es empírica es necesario meditar la actitud terapéutica ante infecciones urinarias o que tengan allí su origen, siendo necesario determinar la sensibilidad en el laboratorio para tratamientos largos o de enfermedad grave, si ha habido fracaso terapéutico, o si el paciente ha recibido tratamientos previos con quinolonas (32).

- * *Pseudomonas*

En asistencia primaria suelen encontrarse produciendo infección urinaria, otitis o cuadros respiratorios en EPOC o fibrosis quística. Presentan resistencia intrínseca a ampicilina, cefazolina, cefuroxima y ácido nalidíxico, pero las fluoroquinolonas, a pesar de ser menos eficaces en *Pseudomonas* que en enterobacterias por su menor capacidad de penetrar la membrana externa y menor actividad sobre la girasa (33), pueden ser una alternativa para el tratamiento de estas infecciones (34). La resistencia a ciprofloxacino es frecuente en enfermos con fibrosis quística.

- * *Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae y Chlamydia trachomatis*

M. pneumoniae y *C. pneumoniae*, se asocian a neumonías y a exacerbaciones infecciosas en la EPOC, siendo el tratamiento de elección los macrólidos, fundamentalmente eritromicina, claritromicina y azitromicina (25). Para *C. trachomatis*, agente causante de enfermedades de transmisión sexual (ETS) se recomiendan tetraciclinas, macrólidos o algunas de las nuevas quinolonas (26).

¿QUÉ HACER ANTE UN ENFERMO CONCRETO, EN UN CASO CONCRETO?

El tratamiento de las enfermedades bacterianas es la lucha del hombre frente a los microorganismos. El hombre dispone de las propias defensas del organismo y además de armas muy potentes como son los fármacos antimicrobianos, pero las bacterias pueden desarrollar sus mecanismos de resistencia para destruirlos y hacerse insensibles a ellos. Por esto hay que elegir el antibiótico que por sus características farmacológicas y por otros parámetros sean efectivos donde deben serlo y contra los agentes que pretendemos que lo sean (35).

Ante una infección hay que sospechar la etiología, plantearse si realmente hay necesidad de tratamiento específico, tomar las muestras adecuadas previas al tratamiento, pensar qué antibiótico es activo contra los patógenos sospechados, asegurarse de que puede llegar en cantidades suficientes al lugar de la infección y que tenga un precio aceptable. Las dosis e intervalos, aun cuando existen guías terapéuticas (2,14,36,37), deben razonarse valiéndonos de nuestra experiencia y teniendo en cuenta los patrones de sensibilidad de nuestro entorno. En el panel de expertos promovido por la Dirección General de Aseguramiento y Planificación Sanitaria del Ministerio de Sanidad y Consumo, bajo el lema «Resistencias microbianas: ¿qué hacer?» (3), se recogen algunas conclusiones, entre las que podríamos destacar las siguientes:

Debería establecerse un sistema de información continuada de la evolución de las bacterias resistentes a los antibacterianos. Para ello deben obtenerse aislamientos de «bacterias centinelas», que sean representativas y estudiarse sus patrones de sensibilidad a través de una red estable de vigilancia epidemiológica. Del mismo modo los médicos de atención primaria han de tener accesibilidad al diagnóstico microbiológico y a los datos locales de resistencia.

BIBLIOGRAFÍA

- García Rodríguez JA, García Sánchez E. Resistencias bacterianas y antibioterapia. En: *Eficacia in vivo Eficacia in vitro*. Madrid-Barcelona: ed Doyma, S.A., 1997; 39-50.
- Drobnic L. Principios generales del tratamiento antibiótico. En: *Tratamiento Antimicrobiano*, Madrid: Emisa, 1997; 639-650.
- Panel de expertos. Resistencia microbiana ¿qué hacer? *Rev Esp Salud Pública* 1995; 69: 445-461.
- Alós JI, Carnicero M. Consumo de antibióticos y resistencias bacterianas a los antibióticos: «algo que te concierne». *Med Clin (Barc)* 1997; 109: 264-270.
- García Sánchez JE, Fresnadillo MJ, García García MI, Muñoz Bellido JL. Resistencia a los antimicrobianos que no inhiben la síntesis de la pared celular. En: *Tratamiento Antimicrobiano*. Madrid. Emisa 1997; 35-50.
- Holmberg SD, Solomon SL, Blake PA. Health and economic impacts of antimicrobial resistance. *Rev Infect Dis* 1987; 9: 1065-1078.
- García de Lomas J, Navarro D, Gimeno C. Mecanismo de acción de los antibióticos. En: *Tratamiento Antimicrobiano*. Madrid: Emisa 1997; 1-17.
- Martínez Freijo P. Integrones: nueva causa de resistencia a antibióticos. *Rev Esp Quimioterapia* 1997; 10: 191-194.
- Gómez-Lus R, Gil J, Castillo J, Rubio MC. Impacto de los inhibidores de beta-lactamasas en la susceptibilidad antibiótica de los patógenos más frecuentes. En: *Betalactamasas: su importancia para el clínico*. Madrid: Smith Kline&French S.A.E., 1992; 109-127.
- Gómez J, Hernández-Cardona JL. Los aminoglucósidos: significación clínica. En *Tratamiento Antimicrobiano*. Madrid: Emisa, 1997; 227-239.
- Navarro F. Mecanismos de resistencia a glucopéptidos. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1996; 14: 317-323.
- Muñoz Bellido JL. Mecanismo de resistencia a quinolonas. *Rev Esp Quimioterapia* 1997; 10: 348-349.
- Prieto J. Presentación. En: *Eficacia in vivo, Eficacia in vitro*. Madrid-Barcelona. ed Doyma S.A. 1997; 6.
- Prieto J, García del Potro M, Gómez-Lus ML. Guía para el uso de antibióticos en Atención Primaria. En: *Eficacia in vivo, Eficacia in vitro*. Madrid-Barcelona. ed Doyma S.A. 1997; 83-96.
- Martínez-Beltrán J, Cantón R. Mecanismos de resistencia a los antimicrobianos en gram positivos. 1994; 194 Monográfico 4: 803-813.
- García Rodríguez JA, García Sánchez E. *El resurgimiento de los gram positivos: razones, significado clínico y posibilidades de control*. 1997; 197 Monográfico 2: 3-11.
- Del Río Pérez G. Tratamiento de las infecciones urinarias. En: *Tratamiento Antimicrobiano*. Madrid: Emisa, 1997; 429-444.
- Gomis Gavilán M. Tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad. *Rev Esp Quimioterapia* 1995; 8: 21-24.
- Normativa SEPAR sobre *El diagnóstico y tratamiento de las neumonías*. N.º 12. Barcelona. ed Doyma 1992: 1-52.
- American Thoracy Society. Guidelines for the initial management of adults with community acquired pneumonia. *Am Rev Respir Dis* 1992; 148; 1418-1426.
- Cabellos G, Fernández-Viladrich P, Gudíol F. Tratamiento de las infecciones del sistema central. En: *Tratamiento Antimicrobiano*. Madrid: Emisa, 1997; 549-560.
- Betriu C, Gómez M, Sánchez A, Cruceyra A, Romero J, Picazo JJ. Antibiotic resistance and penicillin tolerance in clinical isolates of group B streptococci. *Antimicrobiol Agents Chemother* 1994; 38: 2183-2186.

23. Campos J. Los casos-particulares de *H. influenzae*, *Neisseria* y *M. catarrhalis*. En: *Betalactamasas: Su importancia para el Clínico*. Madrid: Smith Kline&French S.A.E., 1992; 161-177.
24. Castillo Martín F. Nuevos macrólidos y cefalosporinas orales en pediatría. *Ann Esp Pediatr* 1995; 42: 321-327.
25. Zalacaín R, Sobradillo V. Tratamiento de las infecciones respiratorias. En: *Tratamiento Antimicrobiano*. Madrid: Emisa, 1997: 401-418.
26. Perea EJ, Palomares JG. Resistencia de *N. gonorrhoeae*. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1987; 5: 17-19.
27. Palomares JC, Lozano MG, Perea EJ. Antibiotic resistance, plasmid profile, auxotypes and serovar of *N. gonorrhoeae* isolated in Seville (Spain). *Genitourin Med* 1990; 66: 87-90.
28. Perea EJ. Tratamiento de las enfermedades de transmisión sexual. En: *Tratamiento Antimicrobiano*. Madrid: Emisa 1997: 515-536.
29. Campos J. Meningococo resistente a penicilina ¿una historia de 12 años? *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1997; 15: 397-399.
30. Fontanals D, Pineda V, Porls IN, Rojo JG. Penicillin-resistant beta- lactamase producing *Neisseria meningitidis* in Spain. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1989; 8: 90-91.
31. Gómez-Garcés JL, Alós JL. Enteropatógenos bacterianos y antimicrobianos: de ayer a hoy. *Rev Esp Quimioterapia* 1996; 9: 171-176.
32. Gobernado M. Repercusiones clínicas de la resistencia a las quinolonas. *Rev Esp Quimioterapia* 1997; 10: 360.
33. Perea B, Balas D, Alós JL, Gómez-Garcés JL. Sensibilidad antimicrobiana de uropatógenos gram negativos inusuales aislados en el medio extrahospitalario. *Rev Esp Quimioterapia* 1997; 10: 323-327.
34. Gobernado M, Santos M. Quinolonas. En: *Tratamiento Antimicrobiano*. Madrid: Emisa, 1997: 281-294.
35. Gomis Gavilán M, Ledesma Martín-Pintado F, Sánchez Artola B. Recomendaciones para el tratamiento de las enfermedades infecciosas. En: *Eficacia in vivo, Eficacia in vitro*. Madrid-Barcelona. ed Doyma S.A. 1997; 97-111.
36. Mensa J, Gatell JM, Jiménez de Anta MT, Prats G. *Guía de Terapéutica Antimicrobiana*. 8.^a ed Masson. 1998.
37. Sanford JP, Gilbert DN, Moellerin JrRC, Sande MA. *Guide to Antimicrobial Therapy*. 1997.