

COLABORACIÓN ESPECIAL**RESISTENCIA MICROBIANA: ¿QUÉ HACER?
Informe del panel de expertos**

Dirección General de Aseguramiento y Planificación Sanitaria. Ministerio de Sanidad y Consumo.
Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Sanidad y Consumo.
Panel de Expertos:

Coordinador: **Fernando Baquero Mochales (1)**

Miembros: **Román Baraiibar Castelló (2), José Campos Marqués (3), Lucas Domínguez Rodríguez (4), Xavier Garau Alemany (5), José Ángel García Rodríguez (6),**

Enrique Palau Beato (7), Beatriz Pérez Gorricho (8), Emilio Pérez Trallero (9),

Guillermo Prats Pastor (10), Rafael Rey Durán (11) y Ana Ruiz Bremón (12)

Responsables: **Alejandro del Río del Busto (13) y Luis Guerra Romero (13)**

- (1) Hospital Ramón y Cajal. Madrid
- (2) Instituto Dexeus. Barcelona
- (3) Centro Nacional de Microbiología, Virología e Inmunología Sanitaria. Instituto de Salud Carlos III. Ministerio Sanidad y Consumo
- (4) Facultad de Veterinaria. Universidad Complutense. Madrid
- (5) Hospital Mutua de Terrassa. Terrassa. Barcelona
- (6) Hospital Universitario de Salamanca. Salamanca
- (7) Hospital Universitario San Carlos. Madrid
- (8) Hospital del Niño Jesús. Madrid
- (9) Hospital Nuestra Señora de Aránzazu. San Sebastián
- (10) Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona
- (11) Centro Nacional de Investigación Clínica y Medicina Preventiva. Instituto de Salud Carlos III. Ministerio Sanidad y Consumo
- (12) Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Ministerio Sanidad y Consumo
- (13) Dirección General de Aseguramiento y Planificación Sanitaria. Ministerio Sanidad y Consumo

RESUMEN

Este documento analiza la situación española de la resistencia bacteriana a los antibióticos, principalmente de los patógenos que causan infecciones comunitarias en humanos, y también revisa este problema en poblaciones animales. Evalúa igualmente el consumo de los antibióticos y su uso en los campos médico y veterinario, así como el papel que en este tema tienen los farmacéuticos, la industria farmacéutica y la administración sanitaria. Tras la parte de revisión global, se proponen estrategias de vigilancia epidemiológica y medidas concretas recomendadas a las distintas partes implicadas. El aumento de la resistencia a los antibióticos constituye un problema mundial que preocupa cada vez más, habiéndose publicado recientemente documentos de la Organización Mundial de la Salud y de la Sociedad Americana de Microbiología sobre el tema. Bajo el auspicio del Ministerio de Sanidad se constituyó en 1994 un panel de expertos que ha elaborado este documento de consenso con recomendaciones específicas que abordan de una manera sistemática este importante problema de Salud Pública.

Palabras clave: Resistencia bacteriana. Uso apropiado de medicamentos. Consumo de antibióticos. Coste por antibióticos.

ABSTRACT**Antibiotic Resistance in Spain:
What to do?**

This document represents the recommendations of a panel of Spanish experts on antibiotic use and resistance. In a Task Force, under the auspices of the Spanish Ministry of Health and Consumer Affairs that took place in 1994 in Madrid, the members were gravely concerned about the national increase in antibiotic resistance. They analysed the development, evolution and spread of antibiotic resistance among community - acquired human bacterial pathogens in Spain, its relation with antibiotic consumption, and they proposed future surveillance strategies for monitoring the patterns of antibiotic use and consumption. Success will require a collective action among the producers (pharmaceutical industry), prescribers (doctors, veterinarians), dispensers (pharmacists), and consumers (patients). Two similar documents have been recently published by the American Society of Microbiology and the World Health Organization showing the global concern about this topic.

Key Words: Bacterial Resistance. Appropriate Use of Drugs. Antibiotic Consumption. Antibiotic Cost.

Algunos títulos a modo de sensibilización:

- * Resistance: The new apocalypse. Trends Microbiol Sci 1994.
- * S. Levy. The antibiotic paradox. How miracle drugs are destroying the miracle. Nueva York: Plenum Press, 1992.
- * Kunin C. Resistance to antimicrobial drugs. A worldwide calamity. Ann Intern Med 1993; 118: 557-561.
- * Neu H. The crisis in antibiotic resistance. Science 1992; 257: 1064-73.
- * Bloom B. Tuberculosis: Commentary on a Reemergent Killer. Science 1992; 257: 1055-64
- * Begley S. The end of antibiotics. Newsweek 1994 march 28: 39-42.

INTRODUCCIÓN

En los últimos años la aparición y difusión de cepas de microorganismos multirresistentes, causantes de infecciones graves, ha reactualizado el concepto de "infección intratable", recuperado de los tiempos pasados cuando no existían antibióticos eficaces. La mortalidad de pacientes infectados con bacterias resistentes puede, incluso, doblar a la causada por microorganismos sensibles^{1,2}. El número de muertos directamente relacionados con una respuesta ineficaz a los antibióticos debida a la resistencia microbiana puede ser en España de casi 2.000/año.

Cientos de miles de bacterias que forman parte de la flora endógena humana normal son destruidas durante cada tratamiento antibiótico. Esta marcada presión selectiva fuerza a la aparición de organismos resistentes, por mutación de los mismos o por adquisición de fragmentos extraños de DNA procedentes de otras bacterias (plásmidos, transposones). Estos genes determi-

nantes de resistencia a su vez se transmiten frecuentemente a los microorganismos patógenos³.

España es ampliamente reconocida en la comunidad científica como uno de los países con mayores tasas de resistencias bacterianas, sobre todo en los patógenos de origen comunitario. La movilidad actual de viajeros españoles y extranjeros puede crear una preocupación sobre una posible "exportación" de organismos resistentes a otros países. De hecho, "clones españoles" de bacterias comunes, tal como *Streptococcus pneumoniae*, han sido ya transmitidos y han creado microepidemias locales de resistencia en países tan distantes como Islandia y Estados Unidos. También por ello, no sólo por un motivo de política sanitaria nacional, este tema ha urgido a las autoridades sanitarias y a la comunidad científica a identificar este problema como una prioridad y, en consecuencia, a promover programas y acciones para tratar de controlar esta situación.

Este documento no es una revisión en profundidad de la epidemiología de las resistencias bacterianas en España ni de sus mecanismos, ni del consumo de antibióticos ni tampoco de su uso apropiado. Pretende tener una visión globalizadora y crítica del problema de las resistencias bacterianas, fundamentalmente de los patógenos comunitarios, y, al tiempo, proponer algunas acciones concretas sobre el tema. La mayoría de los comentarios de los distintos apartados, que van a revisarse, están basados en datos ampliamente refrendados en la literatura científica, una minoría de ellos refleja esencialmente un estado de opinión de los componentes del Panel. Este documento lanza el mensaje de que *todos los agentes que tienen que ver con la salud y la enfermedad —pacientes, médicos, personal de enfermería, farmacéuticos, veterinarios, la industria farmacéutica y las autoridades sanitarias— deben realizar un esfuerzo global*, que aborde de una forma más integrada y adecuada un problema de salud pública, cada vez más importante.

EL PROBLEMA

A. La resistencia bacteriana a los antibióticos

A.1. Situación actual de la resistencia bacteriana frente a los antibióticos (RBA) en humanos

La existencia de una red bien desarrollada de servicios de Microbiología Clínica en los hospitales españoles y de los laboratorios de Microbiología de instituciones de referencia ha contribuido a la obtención de datos sobre RBA, durante la última década en nuestro país. El intercambio de información, más o menos informal, en congresos científicos y en proyectos multicéntricos ha aportado una información general sobre la situación actual en este tema. Sin embargo, aún *falta una forma coordinada de evaluar y agregar los datos de una manera integrada y comparable*, a pesar de los esfuerzos realizados en los últimos años por las autoridades sanitarias y la comunidad científica.

Las bacterias de origen comunitario presentan actualmente *en España unas tasas de resistencias que podemos catalogar de elevadas*, ya que están entre las más altas de la Unión Europea. Así, eligiendo bacterias con especial significación como causantes de infecciones comunitarias, podemos comentar los siguientes datos, bien relevantes:

- *Streptococcus pyogenes*: 17% de resistencia a macrólidos en el País Vasco.
- *Streptococcus pneumoniae*: 40% de resistencia (alta y media sumadas) a penicilinas y 18% a macrólidos.
- *Haemophilus influenzae*: 40% de resistencia a aminopenicilinas e irrupción de resistencia a fluoroquinolonas.
- *Neisseria meningitidis*: Más de un tercio de las cepas con susceptibilidad disminuida a penicilinas, situa-

ción que en un futuro puede llevar a una reducción de la eficacia clínica de los mismos.

Entre los patógenos intestinales y urinarios, destaquemos:

- *Salmonella typhimurium*: Resistencia a ampicilina superior al 25%.
- *Campylobacter jejuni*: Resistencia superior del 50% a fluoroquinolonas.
- *Escherichia coli*: 50-60% resistentes a aminopenicilinas, 15% resistentes a sus asociaciones con inhibidores de beta-lactamasas (en algunas áreas), superiores al 20% a cotrimoxazol, y 10% resistentes a fluoroquinolonas.
- *Bacteroides fragilis*: Resistencia alrededor del 25% a cefoxitina o clindamicina, habiéndose detectado incluso cepas resistentes a carbapenems y a metronidazol.

Las bacterias de origen hospitalario presentan igualmente tasas de resistencia elevadas. Sin embargo, es un hecho curioso que diversos estudios multicéntricos europeos han observado que las tasas de resistencias de las cepas españolas son bastante similares o incluso menores que las detectadas en otros países europeos. Entre las bacterias predominantemente nosocomiales merece la pena destacar las cepas multirresistentes de *Staphylococcus aureus* (con el riesgo futuro de resistencia a glicopéptidos); *Enterococcus faecium/faecalis* multirresistentes (incluso a glicopéptidos en algunos casos); *Enterobacteriaceae* multirresistentes con beta-lactamasas de espectro ampliado o desreprimidas establemente que inactivan a todas las cefalosporinas; y *Pseudomonas aeruginosa* o *Acinetobacter baumannii* con resistencia a cefalosporinas, tasas en aumento frente a carbapenems (5-10%) y resistencia muy frecuente a fluoroquinolonas. Estos patógenos hospitalarios están creando problemas terapéuticos significativos.

La resistencia en *Mycobacterium tuber-*

culosis es un problema particularmente preocupante en la actualidad, especialmente en los últimos años en relación con el SIDA. Aunque las tasas de resistencia primaria (resistencia en aislamientos de pacientes sin tratamiento tuberculostático previo) no son afortunadamente altas (no superiores al 5% según los distintos datos disponibles), inferiores a las de Estados Unidos⁴, este problema puede potencialmente tener un impacto importante en salud pública, ya que nuestras tasas de prevalencia de tuberculosis son mucho más elevadas.

A.2. Situación actual de la RBA en poblaciones animales y el medio ambiente

La utilización de antibióticos y el problema de la RBA en poblaciones animales tiene implicaciones en salud pública. La resistencia en las bacterias que colonizan las poblaciones animales son importantes como fuente directa de organismos resistentes, capaces de colonizar o infectar al hombre, y como reservorio de genes de resistencia, capaces de transferirse a los patógenos humanos. Algunos estudios en diferentes áreas españolas han revelado una *situación preocupante en los animales de granja*. Así, el 80% de los *E. coli*, responsables de diarrea en lechones, son resistentes a tetraciclinas; el 40% a ampicilina, cotrimoxazol o neomicina; el 21% a otros aminoglucósidos, como gentamicina o tobramicina, y el 21% a ácido nalidíxico (J. I. Garabal, tesis doctoral). La resistencia de *E. coli* a ácido nalidíxico, aislado también de lechones, llega al 23.2% en otras regiones, siendo éste un buen ejemplo del riesgo de aparición de resistencias a fluoroquinolonas en patógenos importantes de animales. Este problema ha sido bien descrito en relación con *Campylobacter*, principalmente relacionado con el uso preventivo de quinolonas en las granjas de pollos⁵. Las infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* multirresistentes del tracto respiratorio alto en animales (por ejemplo, otitis externa y media

en perros) son un problema frecuente, cuya importancia en la epidemiología de las resistencias no ha sido explorada.

Como otros ejemplos de RBA en clínica veterinaria, a continuación se describen unos datos sobre más de 2.500 aislamientos en los años 1993, 94 y 95 (Dr. Lucas Domínguez, datos no publicados):

- *E. coli* (fundamentalmente de infecciones urinarias en perros): 40% resistentes a gentamicina, más del 70% a estreptomycin y neomicina, y el 6% a enrofloxacin.
- *S. aureus* (de distintos procesos clínicos): 100% resistentes a penicilina, 19% a oxacilina, 25% a amoxicilina-ácido clavulánico, 29% a gentamicina, 52% a lincomicina, y 22% a enrofloxacin.
- *Streptococos* de distintos procesos patológicos (fundamentalmente incluyendo grupos B y C): 25% resistentes a amoxicilina-clavulánico, 33% a eritromicina y 22% a enrofloxacin.

La RBA en el medio ambiente, incluyendo bacterias de aguas superficiales, efluentes de instalaciones de acuicultura, suelo, vegetación y animales salvajes, ha sido muy poco estudiada y casi siempre en relación con bacterias patógenas para el hombre. Así, se han detectado multirresistencia en *Enterobacteriaceae* y *Pseudomonas*, aisladas en aguas residuales, y también de cepas de enterococos resistentes a aminoglucósidos y glicopéptidos. Recientemente se está conociendo que las bacterias del medio ambiente pueden liberar genes de resistencia que, a su vez, pueden ser adquiridos por otras. En este sentido es importante conocer que estos genes están próximos a otros que median resistencia a polutantes industriales, tales como los metales pesados, por lo que la polución industrial pudiera contribuir al fenómeno de la RBA.

B. El consumo de antibióticos

B.1. *El consumo español en la medicina humana*

La actual situación de resistencia antibiótica en España puede estar en relación con el *consumo excesivo de estos medicamentos, especialmente en la atención comunitaria o extrahospitalaria*, ya que ésta es la responsable de alrededor del 92% de consumo total. Visto desde una perspectiva histórica, el pico o meseta de hiperconsumo se produjo esencialmente en el período 1966-76. Así, en 1976, el número total de envases de antibióticos dispensados por las oficinas de farmacia, fue de casi 110 millones (datos IMS), equivalentes a 31 dosis diarias definidas por mil habitantes (DDD/1.000 habitantes/día, es decir, que en un día cualquiera, 31 pacientes de una población de 1.000 estarían recibiendo tratamiento antibiótico), lo cual supone 336 toneladas/año (¡una tonelada diaria!). Las cifras correspondientes en Dinamarca, uno de los países con menor consumo en Europa, eran aproximadamente la cuarta parte. Desde 1976 el consumo total en España tiene una tendencia a la disminución: 104 millones de envases en 1978, 92 en 1983 y 76 en 1988. En los últimos 7 años, el consumo se ha estabilizado en cifras que oscilan entre 75 y 80 millones al año. Las cifras del Insalud revelan que en 1993 se consumieron 18.32 DDD/1.000 habitantes y, a través de los datos de IMS, las cifras subían a 23.70 DDD/1.000. Un estudio reciente, auspiciado por la Sociedad Española de Quimioterapia, ha demostrado que el *88% de la población española recibe antibióticos al menos una vez al año*. El uso de aminopenicilinas (amoxicilina y ampicilina), así como su combinación con inhibidores de las beta-lactamasas, suponen aproximadamente el 50% del consumo actual, seguido del 17% de los macrólidos, 13% de las cefalosporinas orales y 6% de las fluoroquinolonas.

B.2. *El consumo en la medicina veterinaria y como suplemento de los alimentos animales*

El uso veterinario de los antibióticos se realiza en dos grandes aplicaciones, una con fines profilácticos y terapéuticos en la medicina veterinaria y otra como promotor de crecimiento. El problema de las resistencias ligado a estos usos está siendo reevaluado con urgencia en muchos países del mundo occidental, debido al importante incremento de la prevalencia de resistencia a fluoroquinolonas en aislamientos animales de *Salmonella* y *Campylobacter*, ambos también capaces de causar infecciones humanas. *La FDA ha recomendado en mayo de 1994 el uso terapéutico restringido de algunas clases de antimicrobianos en animales*, de tal forma que su uso se permita sólo ligado a una estrecha vigilancia de su consumo y de la aparición de resistencias frente a los mismos. Así se ha documentado la selección de resistencias inducida por furazolidona en *Salmonella* o aparición de resistencia a fluoroquinolonas en *Campylobacter* inducida por enrofloxacin. Aproximadamente la mitad de los antimicrobianos producidos en Estados Unidos son hoy en día utilizados como suplemento en los alimentos de los pollos, pavos, cerdos, ovejas y vacas.

Los antimicrobianos aprobados en España (BOE, núm. 92, de 16 de abril de 1988) como promotores del crecimiento son los siguientes: macrólidos-estreptograminas tales como espiramicina, virginiamicina, fosfato de tilosina (mezclada con desmicosina, macrocina y relomicina); monensina sódica; bacitracina de zinc; avoparcina (glicopéptido); salinomicina y apramicina (aminoglicósido).

Varios de estos compuestos pueden tener la capacidad de seleccionar bacterias resistentes a los macrólidos, glicopéptidos o aminoglicósidos utilizados en medicina humana. De hecho, existen evidencias de que la apramicina ha seleccionado resistencia a gentamicina en *Salmonella typhimurium*.

En 1984 se llevó a cabo una estimación cruda del uso de antibióticos como promotores del crecimiento en pollos y cerdos en España, por B. Pérez Gorricho y F. Baquero⁶. Por entonces se utilizaron unas 250 toneladas para este uso, cifra comparable a la de 350 toneladas consumidas en medicina humana. Las dosis subterapéuticas conseguidos con estos productos, utilizados como aditivos alimentarios (gramos de antimicrobianos/toneladas de pienso), han sido consideradas como un "factor de seguridad" que no entrañaría riesgo de la aparición significativa de resistencias, pero, sin embargo, las bajas concentraciones de antibióticos que pueden aparecer como residuos en los productos de origen animal sí pueden estar implicadas en problemas médicos de sensibilizaciones. La presión selectiva para favorecer las resistencias debe ser mucho mayor en el caso de los antimicrobianos, que son administrados a los animales con agua o alimento con unos *objetivos terapéuticos o profilácticos*. En la actualidad, cualquier antibiótico disponible comercialmente (incluso los de uso humano) puede utilizarse en la práctica con este objetivo. El problema radica en que en muchos casos la cantidad de fármaco administrado es alta (Kilo del mismo/toneladas de pienso o agua) y que las indicaciones para estos tratamientos "curativos o preventivos" son en la realidad más frecuentes de lo esperado y además no controlados en cuanto a dosis y duración de su administración. Una situación particular a considerar es el uso frecuente de antibióticos en las infecciones mamarias de las vacas, con la consiguiente contaminación de la leche (en algunos estudios se han detectado antibióticos hasta en el 30% de las muestras analizadas). También se han detectado antibióticos en productos derivados de granja (carne, huevos), que pueden seleccionar resistencias bacterianas. Algunas grandes industrias lecheras españolas controlan rigurosamente la presencia de bacterias resistentes en el ganado vacuno, pero la situación de otras es desconocida. Por otro lado, el uso de antibióticos "humanos" en el trata-

miento de infecciones de animales domésticos también ha de tenerse en cuenta, estimándose que sólo en Madrid hay medio millón de animales de compañía. La posibilidad de intercambio bacteriano entre los humanos y los animales es particularmente probable cuando ambos comparten un mismo medio.

C. El uso de los antibióticos

C.1. Los prescriptores

C.1.1. La prescripción de antibióticos.

En una *encuesta nacional*, realizada recientemente (primavera 94) sobre 48.076 pacientes vistos en centros de atención primaria, el 22% de los mismos se diagnosticaron de algún tipo de enfermedad infecciosa, la mayoría de ellas (14.4%) del tracto respiratorio. Éstas eran las siguientes: faringoamigdalitis (36%), catarro común (30%), bronquitis aguda (19%), otitis (11%), sinusitis (5%), laringitis (3.8%), gripe (2.9%) y neumonía (1.9%). Se prescribieron antibióticos en las dos terceras partes de los casos, que fueron los siguientes: penicilinas (51.6% del total de los casos con antibióticos), cefalosporinas (22.3%), macrólidos (19.1%), fluoroquinolonas (4.4%) y cotrimoxazol (0.5%). En general, las *prescripciones fueron consideradas como inapropiadas en el 36.5% de los casos*, siendo este hecho más frecuente en los diagnosticados de bronquitis y laringitis.

C.1.2. Bases para la prescripción.

Las bases científicas para la prescripción de antibióticos en las infecciones comunitarias son con frecuencia *poco utilizadas*. La mayoría de las infecciones comunitarias se localizan en el tracto respiratorio, y la causa de muchas de ellas es viral, por lo que no requerirían antibióticos. Una cierta presión en

pro de la prescripción por parte de los pacientes, la percepción de que unas consultas sobresaturadas fuerzan en parte a la hiperprescripción de los médicos, una formación poco adecuada y un marketing excesivo son distintos factores que enturbian el proceso de toma de decisión sobre la prescripción de antibióticos por parte de los médicos, haciéndolo menos riguroso y dándole en parte un carácter "defensivo".

C.1.3. *Apreciación del problema de la RBA por los médicos.*

El significado e importancia clínica de la RBA en relación a la terapia de las enfermedades infecciosas *sigue siendo poco evidente para muchos médicos*, en parte debido a la dificultad de correlacionar con objetividad, aun desde la práctica diaria, el valor predictivo del antibiograma y en particular del aislamiento de una bacteria resistente, en relación a la respuesta clínica. Muchas infecciones bacterianas leves son autolimitadas y el aislamiento de una bacteria resistente en una muestra clínica puede no representar necesariamente el verdadero agente etiológico. También algunas infecciones causadas por bacterias, consideradas resistentes *in vitro* por los microbiólogos, pueden ser tratadas con éxito *in vivo* con antimicrobianos a dosis elevadas o incluso normales. En muchos casos, el médico general detecta la existencia de este problema cuando necesita prolongar un tratamiento antibiótico para mejorar al paciente o porque aparece un paciente con recurrencia inesperada (por ejemplo, casos con infecciones urinarias por *Escherichia coli* multirresistente, de otitis media por *Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilina). En la práctica hospitalaria la influencia de las resistencias sobre el pronóstico de una infección severa, especialmente en el inmunodeprimido, es sólo a veces más evidente, pues también se dan muchas causas de fracaso clínico en un paciente infectado al que se administra un antibiótico, que en otras condiciones podría ser activo.

C.2. *Los pacientes y los consumidores*

C.2.1. *Datos demográficos.*

Según censo de 1993, la población española es de 39.402.000 habitantes. Se ha estimado que en 1989 se realizaron 465 millones de consultas ambulatorias (IMS) y que en el 80% se realizó al menos una prescripción. La razón fundamental de consulta médica ambulatoria fue la infección respiratoria aguda: 10.6% (lo cual significa 1.268 consultas/1.000 habitantes), mucho mayor que la media obtenida para la Comunidad Europea (6.4%, o 556/1.000 habitantes). El 15% de las consultas correspondían a pacientes menores de 11 años. También, según datos del Instituto Nacional de Estadística, el 65% de las consultas pediátricas se deben a enfermedades infecciosas. La facilidad de acceso al nivel primario de salud prestado por la Seguridad Social española puede explicar también estas diferencias, lo cual sugeriría una relación directa entre accesibilidad a la consulta y prescripción antibiótica.

C.2.2. *La actitud de los consumidores.*

Una encuesta paneuropea, realizada recientemente (CIPI, 1994)⁷, ha descrito un "índice de demanda" de antibióticos por los pacientes, el cual era elevado en España (1.7), por encima de Bélgica o Reino Unido (1.5) o Italia (1.3), sólo sobrepasado por Francia (2.2). En la misma encuesta se describe que en Italia el 44% de los entrevistados estiman a los antibióticos como "dañinos para los niños", apareciendo dicho comentario en España muy infrecuentemente (14%, la cifra menor de todas). Por otra parte, los pacientes españoles tenían un cumplimiento del tratamiento muy bajo (58%), frente a Francia (84%) o el Reino Unido (91%), debido a la sensación de mejoría de los síntomas o la recuperación total. Entre las conclusiones de dicha encuesta destaca que el cumplimiento del tratamiento era elevado en los países con un nivel satisfactorio de informa-

ción sobre los antibióticos. En el estudio de la Sociedad Española de Quimioterapia, previamente citado, se describe que los pacientes que dejan el tratamiento lo hacen por notar ausencia o mejoría de los síntomas. Sin embargo, el 50% de los adultos y el 77.5% de los niños recibían al menos el 75% del total de los antibióticos prescritos. Las instrucciones terapéuticas de los médicos eran seguidas por la tercera parte de los casos, pero el 65% de los consumidores sacaban sus propias conclusiones a partir de los prospectos. El grupo de población con un nivel socioeconómico medio-alto tendía a una mayor "autoprescripción" de sus niños (38.1% de los casos) que los pertenecientes a un nivel medio-bajo (27%).

Los antibióticos son el *tercer grupo terapéutico con el que se automedica la población española*, después de los analgésicos y los antigripales, ocupando el segundo lugar de los medicamentos que se guardan en casa⁸. Otro estudio español ha observado que el 60% de los casos de automedicación utilizan penicilinas de amplio espectro, fundamentalmente amoxicilina.

C.3. *Los farmacéuticos. Las oficinas de farmacia*

Existe en todo el territorio español una red de 18.500 oficinas de farmacia concertadas con el Sistema Nacional de Salud. Aproximadamente el 7% de los medicamentos del total de los dispensados se hace sin la prescripción médica requerida formalmente. De éstos, casi el 35% corresponde a antibióticos. En resumen, de cada cincuenta especialidades farmacéuticas vendidas en las farmacias, una corresponde a un antibiótico no prescrito. De hecho, el 5-7% de los pacientes que al ser vistos en consultas ya están consumiendo un antibiótico declaran que un farmacéutico se lo recomendó. *Los farmacéuticos, al igual que muchos médicos, están en general poco informados sobre el problema*

que supone la RBA. Su proximidad cotidiana a los consumidores los ubica en una situación excepcional, no suficientemente utilizada para transmitir mensajes de educación sanitaria a los mismos. Junto a ello, no existe en nuestro país una relación de las oficinas de farmacia con los médicos del Sistema Nacional de Salud del área geográfica donde están situadas, con un *objetivo de promoción del uso racional de los medicamentos* y, en concreto, de los antibióticos. A veces los propios farmacéuticos dispensan antibióticos sin una prescripción médica, en ocasiones mediada por una solicitud específica de los supuestos pacientes, en este caso unos consumidores irresponsables.

C.4. *La Industria Farmacéutica*

La industria farmacéutica ha sido y es el elemento esencial para el desarrollo de los antimicrobianos ya disponibles y los que tengamos en el futuro. Sin embargo, el problema de la RBA es percibido por la misma más como un estímulo de innovación y de investigación para obtener nuevas moléculas—aspecto loable, evidentemente—, que como un problema de *excesivo marketing* y de la necesidad de racionalización de la venta de los antibióticos ya registrados, *factor fundamental del hiperconsumo*. La investigación sobre la RBA es importante realizarla ya en las etapas iniciales de desarrollo de cada nueva molécula de antimicrobiano, siendo éste un aspecto no suficientemente considerado, en general, por los ensayos clínicos, tanto en el desarrollo de resistencias de las bacterias patógenas objeto del ensayo correspondiente, como el de la flora comensal.

C.5. *La Administración*

La Administración Sanitaria tiene la responsabilidad de evaluar la eficacia, seguridad

dad y calidad de cualquier antimicrobiano antes de ser registrado y estar así disponible para ser prescrito por los médicos. Cuando este proceso de evaluación es favorable se definen unas indicaciones clínicas precisas, en las que se considera que el antibiótico correspondiente es eficaz. En esta etapa de evaluación la información aportada sobre RBA, obtenida por los ensayos clínicos de la compañía farmacéutica que presenta el nuevo antimicrobiano, suele ser escasa y, por otra parte, la Administración no suele disponer en tal momento de *directrices específicas que intenten racionalizar las indicaciones aprobadas del nuevo medicamento*, en un contexto de un uso más racional de los antibióticos.

También corresponde al Sistema Nacional de Salud la *promoción del uso racional de los antimicrobianos*, tarea ya iniciada en estos años, pero que *precisa un mayor impulso*. Otra tarea de la Administración consiste en el *establecimiento de programas de farmacovigilancia de los medicamentos* y, en este sentido, es preciso insistir en que los antibióticos se diferencian del resto de medicamentos en que, además de considerarse su seguridad en relación a los efectos adversos en los pacientes, tienen además “efectos adversos” (desarrollo de resistencias) en otros seres vivos (las bacterias propias de la flora humana, a veces con comportamiento “patógeno”, pero en otras muchas ocasiones con una “actitud comensal”).

¿QUÉ HACER?

A. Los datos

A.1. *Colección continuada de datos sobre RBA en población humana*

Debiera establecerse un *sistema de información continuada de la evolución de la RBA en “bacterias centinelas”*. Como mues-

tra de éstas puede establecerse la siguiente lista: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Salmonella*, *Enterobacter cloacae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus mitis* (o grupo *viridans*), *Haemophilus influenzae*, *Enterococcus faecalis/faecium*, *Bacteroides fragilis* y *Mycobacterium tuberculosis*. Debiera obtenerse aislamientos de estas bacterias y estudiarse sus patrones de sensibilidad a través de una *red estable de vigilancia epidemiológica de RBA*, sobre una muestra representativa que abarque las diferentes poblaciones normales y de riesgo. De esta red debieran formar parte una selección de los *laboratorios de Microbiología Clínica* de los hospitales del Sistema Nacional de Salud, ampliamente distribuidos por el país, así como los *laboratorios estatales centrales y de las Comunidades Autónomas*. Sería muy deseable para esta tarea la incorporación de algunos laboratorios seleccionados de hospitales privados y también de laboratorios de Microbiología de centros académicos (Facultades de Farmacia, etc.), especialmente éstos para la detección de resistencias en la flora humana normal. Finalmente, debiera implementarse la obtención regular de muestras de población sana para aislar bacterias de “observatorios extrahospitalarios”, entre ellos serían esenciales las cepas procedentes de niños de guarderías y de escuelas de enseñanza primaria, estudiantes, reclutas, ancianos en residencias e internos de prisiones.

La vigilancia de RBA debe basarse en las determinaciones de concentraciones mínimas inhibitorias (CMI). Un prerequisite muy importante es compatibilizar los datos obtenidos mediante CMI en diferentes centros y para ello deben utilizarse métodos estandarizados para la realización de los estudios de susceptibilidad, los paneles de antibióticos a utilizar y sus rangos de concentraciones, bajo unos criterios uniformes con carácter nacional o internacional que permitan efectuar comparaciones rigurosas.

A.2. *Colección continuada de datos sobre RBA en población animal y en alimentos de origen animal*

Debiera establecerse de forma similar una red de observatorios de RBA en muestras de origen animal y de alimentos animales. En particular, debiera monitorizarse regularmente las resistencias en bacterias patógenas de muestras clínicas de Medicina Veterinaria y también de bacterias presentes en alimentos (carne, huevos y leche). Existen en nuestro país un buen número de laboratorios de Microbiología de las Facultades de Veterinaria y de algunas industrias agropecuarias que pueden realizar esta tarea.

A.3. *Detección de antibióticos y de RBA en el medio ambiente*

Existen actualmente nuevas tecnologías químicas o inmunológicas que permiten la detección analítica de antibióticos o sus residuos en el medio ambiente y también en alimentos de origen no animal, las cuales podrían incorporarse a un programa sistemático de vigilancia de RBA.

A.4. *Colección continuada de datos sobre el consumo humano de antibióticos*

Existen datos disponibles sobre el uso humano de antibióticos en España a través del Ministerio de Sanidad y Consumo y de las instituciones gestoras de la asistencia sanitaria pública, especialmente de los suministrados a los pacientes en el medio ambulatorio por medio del Sistema Nacional de Salud, el cual cubre a más del 98% de la población del país. Estos datos incluyen las distintas especialidades farmacéuticas, globalmente y por áreas geográficas, que pueden complementarse con otros originados mediante encuestas orientadas al marketing (por ejemplo, IMS) para finalmente también evaluar la prescripción en la medicina privada y eventualmente de la venta de antibióti-

cos sin prescripción. Los datos relacionados con las indicaciones clínicas, para las que los distintos antibióticos se utilizan, son también importantes. En este sentido, pueden consultarse fuentes comerciales (tales como IMS) junto a la realización de estudios y encuestas *ad hoc* en el medio ambulatorio (por ejemplo, el uso de antibióticos en las infecciones respiratorias pediátricas). Así deben considerarse el total de prescripciones realizadas, sus equivalentes en gramos y su cálculo como dosis diarias definidas. Debiera proponerse para este último aspecto la necesidad de un consenso español.

El consumo de antibióticos en las áreas sanitarias y en los hospitales del Sistema Nacional de Salud es —o debe ser— conocido en todos ellos a través de sus correspondientes servicios de Farmacia, y constituye un elemento sobre el cual elaborar la política local de antibióticos. Los estudios periódicos de prevalencia de infecciones (Epine), realizados en la mayoría de los hospitales españoles, también ofrecen algunos datos valiosos a este respecto. El Consejo Nacional de Especialidades Médicas debiera incluir, como un aspecto imprescindible para la docencia, el que los centros acreditados tuviesen estadísticas sobre el consumo de antibióticos y programas de uso racional de los mismos.

A.5. *Estimación periódica de la disponibilidad no controlada de antibióticos por los consumidores*

Sería útil disponer de una estimación mediante *encuestas periódicas del consumo directo de antibióticos no prescritos por el médico*, en base a su autoconsumo por el público en general, ligado en buena parte este hecho al almacenamiento de antibióticos en las propias casas de los pacientes o en otros lugares, guarderías y residencias de ancianos, entre otros⁸⁻¹¹. También es muy importante conocer y vigilar el consumo no controlado de antimicrobianos en veterinaria clí-

nica y la industria agropecuaria, de significación cuantitativa según vimos en el apartado B.2.

B. Los médicos prescriptores

B.1. *Información periódica a los médicos prescriptores de sus perfiles farmacoterapéuticos de los antimicrobianos*

Esta información periódica, desde los servicios centrales de las entidades gestoras del Sistema Nacional de Salud, no significa una actitud represiva por parte de las autoridades sanitarias a la libertad de prescripción de los médicos. El objetivo de esta información debe ser el comunicar los patrones de prescripción y ser la vía de retroalimentación para el autoanálisis y una eventual autorregulación de los hábitos de prescripción en la línea de un uso más racional de los antibióticos. Una política, que no esté en esta línea de mejora de la calidad de la prescripción y que pretende ser represiva, puede producir reacciones negativas e innecesarias a un progreso global de racionalización del uso de antibióticos. Parece aquí pertinente recordar el término prescripción racional de los medicamentos, tal como fue definido hace años por la OMS: *“la prescripción racional se consigue cuando un profesional bien informado, haciendo uso de su mejor criterio, prescribe un medicamento bien seleccionado, en la dosis adecuada y durante el tiempo apropiado, y al menor coste posible”*.

B.2. *Comunicación periódica a los médicos prescriptores de recomendaciones de consenso sobre aspectos diagnósticos y terapéuticos de las infecciones comunitarias*

Esta comunicación debe ser el complemento del punto anterior, *debiendo aportar-*

se guías de práctica clínica, elaboradas con metodología rigurosa por grupos de expertos bien reconocidos e independientes. Estas guías tienen que ser distribuidas ampliamente mediante boletines, siendo la publicación “Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud” una vía posible para implementar este objetivo. Las guías pueden adaptarse localmente a las peculiaridades de la práctica asistencial de cada centro.

B.3. *Accesibilidad de los médicos de atención primaria al diagnóstico microbiológico y a los datos locales sobre RBA*

Los médicos de atención primaria han de conocer las situaciones en las que se debe sistemáticamente realizar una aproximación de diagnóstico microbiológico en los pacientes con patología infecciosa. En muchas ocasiones el tratamiento antibiótico se realiza —y ello es correcto— sobre bases empíricas, pero en otras merece la pena un abordaje microbiológico. Este tema debiera ser *abordado de una forma coordinada y multidisciplinaria por los médicos de atención primaria, microbiólogos, infectólogos, farmacéuticos y el resto de especialistas* y en función del tema a debatir. En esta línea, los médicos de un área determinada deben tener los datos locales sobre RBA y el consumo de antibióticos.

B.4. *Promoción de la formación sobre uso racional de los antibióticos*

Las Facultades de Medicina deben promover la enseñanza de los temas relacionados con la RBA y el uso apropiado de los antimicrobianos. Estos temas deben ser también incluidos en extenso en las Facultades de Veterinaria y Farmacia, así como promocionarse cursos de postgraduados y de formación continuada de los profesionales sanitarios sobre este tema.

B.5. Optimización de las condiciones laborales y de la gestión de las consultas de Atención Primaria

Las consultas sobrecargadas dificultan una asistencia médica con precisión diagnóstica y decisión terapéutica adecuadas. Es preciso en este sentido *explicar a los pacientes la posología de cualquier pauta antibiótica y tratar de asegurar su cumplimiento*. En un contexto de “medicina defensiva”, el médico tiende a ser “generoso” en la prescripción de antibióticos cuando el paciente tiene la tendencia a pedirlos a cambio del poco tiempo que puede habersele dedicado.

B.6. Establecimiento de comisiones de política antibiótica a nivel nacional, regional y de áreas sanitarias

Actualmente los *comités de antibióticos* están establecidos por ley en los hospitales y son más o menos activos en muchos hospitales españoles públicos. Estas comisiones deben ser complementadas con las iniciativas de origen en la atención comunitaria, compartiendo unas responsabilidades que deben plantearse desde perspectivas de área sanitaria. Algunas iniciativas procedentes de médicos de atención primaria en este sentido deben ser potenciadas. Estas comisiones deben elaborar *protocolos sobre el uso de antibióticos basados en la epidemiología local de RBA*, en concordancia con las guías de recomendaciones más generales del país. Tradicionalmente las comisiones hospitalarias han elaborado listas periódicas de “antibióticos aprobados” de uso en cada hospital. Las comisiones “de área” tienen una tarea más difícil, la selección de antibióticos en el medio comunitario, donde, no obstante, es también necesaria una restricción en algunos casos: por ejemplo, se hace necesario un sistema de vigilancia de tuberculostáticos de “2.^a línea”, para asegurar que sus indicaciones de uso están correctamente establecidas.

C. El paciente y los consumidores

C.1. Difusión de mensajes a los consumidores sobre los riesgos de la RBA

Sería útil la difusión de unos *mensajes sencillos* dirigidos a los consumidores sobre los problemas del abuso de antibióticos, mediante campañas de publicidad con carteles (particularmente en Centros de Salud) y en los medios de comunicación adecuados para emitir programas de educación sanitaria. El mensaje clave a transmitir es que los antibióticos no son un artículo de consumo para ser usado sin una justificación médica y que su consumo descontrolado tiene unos riesgos importantes.

D. Los farmacéuticos

D.1. Promoción de los farmacéuticos como agentes del uso racional de los antimicrobianos

Los farmacéuticos (“dispensadores” de las oficinas de farmacia) suponen un medio muy directo y accesible para transmitir mensajes educativos en salud a los pacientes y consumidores en general, debido a sus conocimientos sanitarios, su información sobre posología y reacciones adversas de los antibióticos y su influencia en los hábitos terapéuticos de la población, aspectos que deben ser muy tenidos en cuenta. Al menos el 25% de los consumidores, cuando acuden a una farmacia, reciben información de los medicamentos dispensados por los farmacéuticos, en el 70% de los casos por iniciativa de los pacientes o de sus familiares. Estas preguntas afectan específicamente aspectos de las indicaciones, de la posología y, en menor frecuencia, de los efectos adversos o posibles alteraciones de los medicamentos. Por todo ello, *los farmacéuticos deben ser informados regularmente sobre los protocolos terapéuticos recomendados en el tratamiento de las infecciones*

comunitarias más frecuentes, y a ellos se les debe informar de los *patrones de resistencia* (preferiblemente en sus áreas geográficas) de las bacterias y del *consumo de antibióticos* en las mismas, por parte de las Comisiones de Política Antibiótica de los hospitales y áreas sanitarias, iniciando una relación profesional beneficiosa en ambos sentidos. Este conocimiento puede favorecer una actitud activa de los farmacéuticos frente a la automedicación antibiótica de los consumidores.

D.2. *Control de las oficinas de farmacia para prevenir la venta de antibióticos sin prescripción médica*

Existe una regulación (Orden Ministerial de 7 de noviembre de 1985) que exige que la prescripción de muchas especialidades farmacéuticas, entre ellas *todos los antimicrobianos* (grupo J de la clasificación anatómica de los medicamentos), por medio de las oficinas de farmacia sólo puede realizarse con prescripción escrita de un médico¹². De forma similar, la dispensación de un antiinfeccioso por una oficina de farmacia o un establecimiento debidamente autorizado, para uso veterinario, debe también realizarse sólo tras una prescripción veterinaria.

E. El uso veterinario

E.1. *Generalización de la receta veterinaria para uso terapéutico/profiláctico de los antibióticos y de los piensos medicamentosos en animales, y control del uso de los mismos*

La reciente legislación española sobre medicamentos veterinarios exige la *prescripción por un veterinario siempre que haya de utilizarse cualquier medicamento o piensos medicamentosos*¹³. Igualmente existe normativa regulada por la Unión Eu-

ropea, que establece claramente los tiempos de espera que deben transcurrir entre la última aplicación de un antimicrobiano y el aprovechamiento de los alimentos del animal tratado, sea leche, huevos, carne, etc., así como regula también los límites de residuos (cantidades máximas tolerables de un determinado producto o de sus metabolitos) de antiinfecciosos permitidos en los productos alimenticios procedentes de animales, a los que previamente se les ha administrado cualquiera de los actualmente permitidos. *Un control estricto de la presencia de residuos de antibióticos y de sus metabolitos en los alimentos de origen animal*, así como en los vertidos y efluentes de las explotaciones animales, está promoviendo en los países occidentales la sustitución del uso de los antibióticos por otras medidas higiénico-sanitarias viables económicamente y más seguras ambiental y sanitariamente. La demostración de antibióticos en productos animales para el consumo humano (carne, leche, huevos, etc.) puede contribuir a la detección de transgresiones de la normativa vigente.

E.2. *Estímulo del uso racional de los antimicrobianos en Veterinaria*

Se considera imprescindible la *sensibilización de los veterinarios y de los estudiantes de las Facultades de Veterinaria sobre la RBA* y el estímulo de una investigación, que evalúe en profundidad el significado y cuantía de este problema en el campo veterinario y su relación con la medicina humana. De forma similar parece clave que la industria ganadera y alimentaria adopte estrictamente la normativa vigente y contribuya al control de este problema de salud pública, evitando el uso incontrolado de los antimicrobianos, añadidos al agua y alimentos por usos profilácticos o terapéuticos, y consumiendo fármacos que no tengan resistencia cruzada con los utilizados en medicina humana¹⁴.

F. La industria farmacéutica

F.1. *Apoyo a la industria farmacéutica para mantener una investigación continua y un desarrollo de moléculas innovadoras capaces de contrarrestar el problema de la RBA*

El Comité americano sobre "Emerging Microbial Threats to Health" recomendó en 1992 lo siguiente: "debe existir un compromiso público para la financiación orientada al rápido desarrollo de nuevos antimicrobianos, así como un proceso ágil para su aprobación posterior"¹⁵. Esta investigación debiera ir ligada a la promoción de estudios básicos sobre los mecanismos de resistencia y al establecimiento de bases científicas que hagan posible unas clasificaciones de antibióticos, en cuanto a su capacidad de seleccionar resistencias en un determinado entorno.

Además de la investigación continuada sobre antibióticos nuevos pero "convencionales", pueden concebirse nuevas perspectivas sobre antiinfecciosos, entre ellas las siguientes:

- 1) *medicamentos de "biorremediación"*, más activos sobre las bacterias resistentes que sobre las sensibles;
- 2) *bacterias de "biorremediación"* con capacidad, por ejemplo, de hipercolonizar con cepas saprofitas avirulentas y susceptibles, y desplazar los patógenos resistentes;
- 3) *medicamentos sin capacidad bactericida pero útiles para modular la flora microbiana ("ecomones")* y restablecer un ecosistema alterado; y
- 4) *medicamentos anti-resistencia*, tales como fragmentos de DNA antisentido, diseñados para inactivar selectivamente genes de resistencia.

F.2. *Apoyo a la industria farmacéutica para obtener datos sobre RBA en los ensayos clínicos con nuevos antibióticos*

La capacidad de un fármaco, dado para seleccionar cepas resistentes, debe estudiarse sistemáticamente mediante el análisis de la flora normal de los pacientes incluidos en el ensayo correspondiente, antes y después del tratamiento. En este sentido es esencial obtener datos de los casos con fracaso clínico o microbiológico para, eventualmente, correlacionarlo con una disminución de la sensibilidad al antibiótico evaluado.

F.3. *Incentivación de las compañías farmacéuticas para realizar estudios periódicos bien diseñados sobre RBA*

Las compañías farmacéuticas con especial preocupación y actividades sobre la RBA y su prevención pudieran tener una relación favorable con la Administración Sanitaria y, en tal sentido, pudiera considerarse la realización de estudios de farmacovigilancia combinada con análisis de la RBA.

F.4. *Solicitud a las compañías farmacéuticas responsables de antimicrobianos, como suplementos del crecimiento en animales, de revisar críticamente el riesgo de resistencia cruzada de los mismos con los utilizados en medicina humana*

F.5. *Recomendaciones a la industria farmacéutica para que establezca mecanismos autorreguladores capaces de contrarrestar incrementos de RBA*

Se considera que las campañas de "marketing" y promoción de un antimicrobiano en un área geográfica determinada deben tener en cuenta los patrones de resistencia de las bacterias presentes en la misma, evitando una presión excesiva de selección.

G. La Administración Sanitaria

G.1. Incorporación del tema de la RBA al proceso de evaluación de nuevos antimicrobianos

De la misma manera que se pide a la Industria Farmacéutica que promueva estudios sobre RBA en sus ensayos clínicos, es muy deseable también que la consideración de este aspecto sea muy tenida en cuenta al evaluar los datos existentes para registrar un nuevo antibiótico, *utilizando dicho análisis en la elaboración de las fichas técnicas y en el establecimiento de las indicaciones aprobadas*, considerándose el lugar terapéutico del nuevo medicamento, en el sentido de si es de primera elección o de uso alternativo. También se estima útil el adaptar las presentaciones de las especialidades farmacéuticas a las pautas más comunes de duración de los tratamientos.

G.2. El prospecto

Sería útil que los prospectos y fichas técnicas de todas las especialidades con antimicrobianos fuesen explícitos acerca del hecho de que su uso inapropiado colabora en el incremento del riesgo inherente de RBA propio de todo antibiótico, y aportasen, además, *datos o comentarios específicos de RBA de la especialidad correspondiente o de su utilización en cada indicación concreta*. Asimismo, sería importante que sistemáticamente cada prospecto incluyese una frase advirtiendo a su potencial consumidor que cualquier antiinfeccioso por vía general o tópica (dermatológica, ótica, oftalmológica) precisa una receta médica para ser dispensado por una oficina de farmacia (“dispensación prohibida sin receta médica”). Esta circunstancia puede ser actualmente contemplada como una “advertencia especial” del prospecto, de acuerdo con el Real Decreto 2236/1993, del 17 de diciembre de 1993, que regula el etiquetado

y el prospecto de los medicamentos de uso humano.

G.3. Impulsar programas sobre el uso racional de los antimicrobianos

Debe potenciarse la implantación de programas de vigilancia sobre RBA, la elaboración de guías de recomendaciones diagnósticas y terapéuticas, los comités de política antibiótica, la información a los médicos de sus perfiles farmacoterapéuticos, la incentivación de actitudes favorables a la prescripción racional, el desarrollo de programas de farmacovigilancia de antiinfecciosos, la evaluación periódica de los antibióticos considerados de uso y de diagnóstico hospitalario en función de la epidemiología de las resistencias y, en general, las actividades de formación e investigación sobre este tema.

G.4. Reevaluación por comités nacionales de la política antibiótica en productos utilizados como aditivos alimentarios en los animales y del uso de antimicrobianos en Medicina Veterinaria

El objetivo esencial de esta recomendación es *limitar o excluir como aditivo a cualquier antimicrobiano con la capacidad de seleccionar bacterias con resistencias o susceptibilidad disminuida a los antibióticos utilizados en medicina humana*. En este sentido es muy positiva la existencia de una normativa de la nueva ley de los medicamentos veterinarios, en la que se exige la evaluación de la aparición de organismos resistentes en el proceso de la autorización de un nuevo antiinfeccioso.

H. Evaluación del papel de las vacunas en el control de la RBA

La *vacuna antigripal* es ampliamente utilizada en España, con tasas de utilización superiores a la mayoría de los países euro-

peos. En teoría, esta vacunación puede ayudar a disminuir el uso de antibióticos y a reducir el riesgo de sobreinfecciones con patógenos respiratorios resistentes, aunque en la práctica este efecto no parece tan evidente. La *vacuna neumocócica* de 23 serotipos es sólo moderadamente eficaz, habiendo sido objeto de análisis por otro panel de la Dirección General de Aseguramiento y Planificación Sanitaria, emitiéndose recomendaciones de uso de la misma¹⁶. Las *vacunas conjugadas frente a Haemophilus influenzae tipo b* han sido tremendamente efectivas en la casi erradicación de infecciones sistémicas severas y pudieran limitar en cierto grado el estado de portador de cepas resistentes. En la evaluación de nuevas incorporaciones de vacunas bacterianas al actual calendario vacunal, debe tenerse en cuenta la existencia de elevadas tasas de resistencia de ciertos patógenos de la comunidad y la posibilidad de que las mismas prevengan o disminuyan la colonización de la población sana por tales patógenos.

Se necesita de modo urgente *vacunas eficaces en los animales* que puedan frenar el uso amplio de antibióticos, debiendo estimularse la investigación y desarrollo de vacunas bacterianas en veterinaria. De hecho, la endemidad de algunos clones bacterianos en la industria agropecuaria intensiva puede contribuir al desarrollo de organismos multi-resistentes.

I. El medio ambiente

La vida de nuestra especie, *Homo sapiens*, está relacionada íntimamente con una flora bacteriana normal. Esto significa que dependemos de la supervivencia y las posibilidades de mantener un equilibrio integrado con sólo el 0,02% de las especies vivientes de la Tierra. Las características biológicas de las bacterias están siendo modificadas por el uso de los antibióticos. Su estabilidad genética y su diversidad fenotípica está siendo influida por los mismos, los cuales están

probablemente actuando como aceleradores evolutivos con hipotéticos riesgos para la Humanidad.

AGRADECIMIENTOS

A Luis Cepeda Muñoz, Pilar Díaz Torres, Nieves Martín Sobrino y Carmen Tristán Antona, de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios del Ministerio de Sanidad y Consumo, por la lectura crítica de este documento y por sus aportaciones.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gibbons A. Exploring New Strategies to Fight Drug-Resistant Microbes. *Science* 1992; 257: 1036-1038.
2. Tomasz A. Multiple-Antibiotic-Resistant Pathogenic Bacteria. A Report on the Rockefeller University Workshop. *N Engl J Med* 1994; 330: 1247-1251.
3. Jacoby GA, Archer GL. New Mechanisms of Bacterial Resistance to Antimicrobial Agents. *N Engl J Med* 1991; 324: 601-612.
4. Bloom BR, Murray CJL. Tuberculosis: Commentary on a Reemergent Killer. *Science* 1992; 257: 1055-1064.
5. Pérez-Trallero E, Urbieto M, Lopategui CL, Zigorraga C, Ayestarán I. Antibiotics in Veterinary, Medicine and Public Health. *Lancet* 1993; 342: 1371-1372.
6. Pérez-Gorricho B. Farmacovigilancia de los Antibióticos. Estructura del Consumo y Mecanismos de Control [Tesis Doctoral]. Madrid: Univ Complutense, 1985.
7. Branthwaite A, Pechère JC. Pan-European Survey of Patients' Attitudes to Antibiotics and Antibiotic Use. Libro de abstracts "The 3rd. International Conference on the Prevention of Infection"; 1994; Niza. Congress International sur la prophylaxie des Infections (CIPI).

8. Viñuales Loriente A, Giráldez Deiro J, Izu Belloso E. Análisis de la Automedicación VII: Perfiles de utilización de los medicamentos. *El Farmacéutico* 1993; 123: 31-40.
9. Puche E, Saucedo R, García Morillas M, Bolaños J, Vila A. Estudio del botiquín familiar y algunas de sus características en la ciudad de Granada. Estudio realizado en 1.548 familias. *Med Clin (Barc)* 1982; 79: 118-121.
10. Moral Serrano S, Aguarón Joven E, Adán Gil FM, Pons L, Baquer Magrau A, Viejo Navarro L. ¿Se automedican correctamente los pacientes? *Aten Primaria* 1994; 13: 5: 242-246.
11. Urbano Rodríguez B, Magro Perteguer R, Masip López M, Vacas Garrido R. Automedicación en pediatría general. *Aten Primaria* 1994; 13: 6: 313-316.
12. Boletín Oficial del Estado. Orden del 7 de noviembre de 1985 del Ministerio de Sanidad y Consumo, por la que se determinan los medicamentos de utilización en Medicina Humana que han de dispensarse con o sin receta. BOE núm 275, 16/11/1985. (Corrección de errores BOE núm 291, 5/12/1985.)
13. Boletín Oficial del Estado. Real Decreto 109/1995, sobre Medicamentos Veterinarios. BOE núm 53, 3/3/1995.
14. FDA Center for Veterinary Medicine and Animal Health Institute Foundation. Symposium "Microbiological Significance of Drug Residues in Food". *Vet Hum Toxicol* 1993; 35: suplemento 1: 1-48.
15. Lederberg J, Shope RE and Oaks SC Jr Editors. *Emerging Infections. Microbial Threats to health in the United States*. Washington D.C.: National Academy of Sciences, 1992.
16. Panel de expertos del Ministerio de Sanidad y Consumo. Informe sobre vacuna neumocócica. *Med Clin (Barc)* 1994; 102: 383-386.