

Entre tota la gamma de recursos terapèutics de què disposa la medicina, els antibiòtics plantegen uns problemes particulars que posen en escac la seva futura eficiència, o, parlant ras i curt, la seva simple viabilitat per a tractar les patologies d'origen infeccios: l'aparició, i en alguns casos la propagació meteòrica, de resistències contra aquests fàrmacs desenvolupades pels microorganismes causants de patologies en l'home. Les causes són prou evidents i paradoxalment evitables en gran mesura, essent l'ús improp i excessiu dels antibiòtics la més flagrant, fins el punt que no cauríem en un excés si qualifiquem l'ús indegut d'aquestes substàncies de calamitat de la medicina postmoderna.

I les conseqüències es malviuen en el dia dia dels centres assistencials: augment de la morbiditat i la mortalitat, del cost dels tractaments i dels efectes adversos d'aquests fàrmacs.

INVERSIONS I POLÍTICA DE MERCAT

Les lleis del mercat i la competitivitat entre les diferents cases farmacèutiques provoquen dos resultats contraposats: d'un costat estimula la recerca i el desenvolupament d'antimicrobians que permeten resoldre importants problemes terapèutics, però alhora estableix una competència fora mesura regida per criteris purament mercantilistes que cerquen el màxim benefici en el menor temps possible, alienant tota racionalitat en els criteris d'administració dels antibiòtics.

Això es tradueix en una publicitat que eludeix la funció purament informativa, i que utilitza com a vectors les visites de delegats, organització de congressos, anuncis acolorits com si de laminadures es tractés, contractació de líders d'opinió (especialistes d'ambigua qualificació) disposats a predicar, a tort i a dret, les excel·lències del producte entre els seus col·legues menys experts en el tema. El resultat és una pressió sobre el professional de la salut, que juntament amb una formació no especialitzada, indueix a l'administració d'antibiòtics lluny del raciocini científic i econòmic.

Aquesta espiral ha xuclat els recursos de la totpoderosa Seguretat Social, que amb el seu silenci i tolerància esdevé una deu inescapable de diners públics amb què sadolla les empreses farmacèutiques, sense que fins ara s'hagi plantejat d'establir una política rigorosa d'informació adreçada als professionals, i ni tan sols tingui ela-



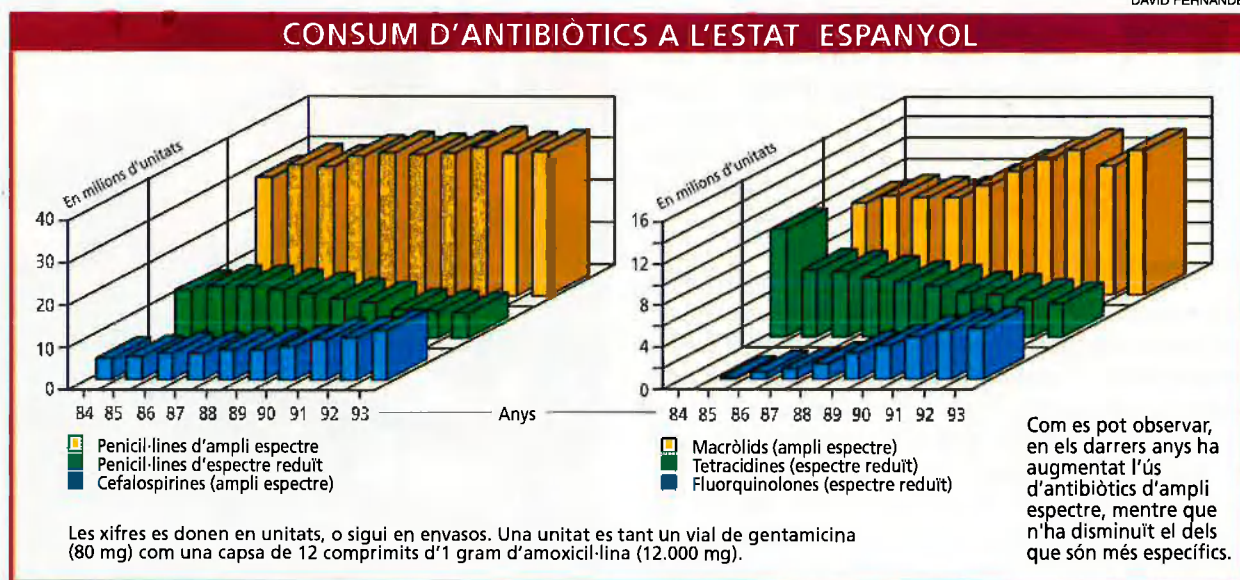
LA PUBLICITAT
ELUDEIX LA
FUNCIO
PURAMENT
INFORMATIVA.
EL RESULTAT ES
UNA PRESSIO
SOBRE EL
PROFESSIONAL DE
LA SALUT.



borats uns criteris per pactar i exigir un preu just dels productes que compra, amb un marge raonable de benefici per a les multinacionals farmacèutiques.

Si el consum global de productes farmacèutics és en general exagerat, no hi ha cap grup que superi en massivitat i malversament els antibiòtics. Aquest fet és fàcilment objectivable. Per exemple, en l'àmbit hospitalari, on es concentren el 10% de les vendes, amb criteris d'auditoria la inadequació és del 36% i del 75% segons sigui considerat el seu ús terapèutic o profilàctic. La magnitud d'aquest percentatge i el malversament que representa queda palès sabent que el 30% del pressupost total de farmàcia es destina al capítol dels antimicrobians. Per tant, no seria exagerar si consideràvem aquest fet com un

DAVID FERNÁNDEZ



paradigma d'ús ineficient de recursos.

Així mateix, les xifres de venda d'antibiòtics en el medi extrahospitalari mereixen una greu reflexió. El 90% del total de vendes que representa dins el mercat dels antibiòtics segueix usos sovint estèrils o impropis. Molts malalts abandonen el tractament abans de finalitzar-lo, un 8% es destina a usos veterinaris i, finalment, una part important és emprada per a peïxar bestiar. Les gràfiques mostren l'evolució del consum per cada família d'antibiòtics. Com a trets generals, queda reflectit un elevadíssim consum de les anomenades penicil·lines d'ampli espectre (ampicil·lina, amoxicil·lina i amoxicil·lina-àcid clavulànic), un puja important en el consum de cefalosporines (entre el període 1989-93 aquest ha augmentat un 70%), a causa, amb tota probabilitat, de la introducció en el mercat de les cefalosporines de segona i tercera generació, que permeten el consum per via oral. Els macròlids han seguit la mateixa tendència i, encara que semblava establir-se, el consum es manté molt elevat. Espectacular és el cas de les fluoroquinolones, amb el vertiginós augment, en el mateix espai de temps que les cefalosporines, d'un 88% en el seu consum.

ANTIBIÒTICS, PRESSIÓ SELECTIVA I RESISTÈNCIES

Tot i que els bacteris poden ser intrínsecament resistents a un determinat antibiòtic, la independència i estabilitat d'aquest comportament, ben conegut, no planteja

**LA TERCERA PART
DEL PRESSUPOST
DE FARMÀCIA ES
DESTINA ALS
ANTIMICROBIANS.
NO ÉS EXAGERAT
CONSIDERAR-HO
UN PARADIGMA
D'ÚS INADEQUAT
DE RECURSOS.**

cap nou problema. És l'adquisició i la propagació de noves formes de resistència el que esdevé un autèntic maldecap per al clínic. Els mecanismes de què es val el microorganisme són, a grans trets, quatre: producció d'enzims que destrueixen la molècula d'antibiòtic, la modificació del punt d'unió de la molècula bacteriana amb la qual interacciona el fàrmac (diana), la disminució de la permeabilitat de la membrana del bacteri i l'eliminació activa de l'antimicrobià des de l'espai intracel·lular.

Tots aquests mecanismes impliquen necessàriament un canvi en l'expressió genètica del microorganisme, que pot ser fruit d'una o més mutacions del material genètic (gens constitutius) que transmetran verticalment a

la descendència, o per l'adquisició de nous gens a través d'elements genètics mòbils, capaços de propagar-se horitzontalment d'un organisme a un altre (plàsmids i trasposons), i fins i tot entre individus de diferents espècies.

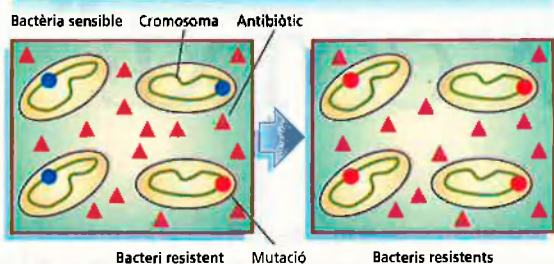
Tot i així, la simple adquisició d'un tret genètic (genotipus) no implica la seva expressió (fenotipus), i ni tan sols aquesta de forma suficient per a conferir una resistència rellevant. Aquest fet depèn de les característiques genètiques de cada espècie, les quals presenten una complexa heterogeneïtat. Així, des de la introducció de les fluoroquinolones *Pseudomonas aeruginosa* ha desenvolupat ràpidament resistències sense detectar-se cap soca resistent de *Haemophilus influenzae*.

L'acció d'un element causant de pressió selectiva (antibiòtic), sobre una població concreta d'un elevat nom-

DAVID FERNÁNDEZ

DISSEMINACIÓ DELS GENS DE RESISTÈNCIA ALS ANTIBIÒTICS

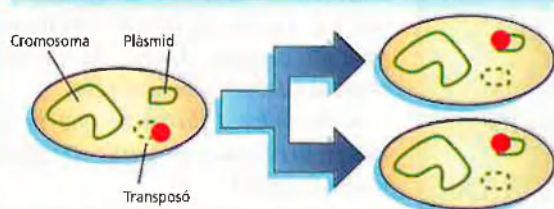
A. Resistència cromosòmica



B. Resistència plasmídica. Disseminació del plasmidi que atorga resistència



C. Resistència mediada per plasmidi en transposò. Disseminació del gen de resistència



Una mutació cromosòmica (A) pot produir una diària resistent a l'antibiòtic, cosa que confereix resistència a la cèl·lula bacteriana i li permet multiplicar-se en presència de l'antibiòtic. Els gens de resistència transportats per plasmidis (B) poden disseminar-se d'una cèl·lula a l'altra amb més rapidesa, ja que la seva transmissió no exigeix que la cèl·lula es divideixi. Els gens de resistència continguts en elements translocables (C) es mouen entre els plasmidis i el cromosoma i des d'un plasmidi a l'altre. Això permet una major estabilitat o disseminació del gen de resistència.

bre d'individus, crea les condicions ecològiques ideals per a seleccionar aquelles soques resistents al fàrmac (possedidores del gen) i la seva proliferació quan és eliminada la flora susceptible. Serà un caràcter adaptatiu que en permetrà la supervivència i proliferació amb clar avantatge i, per tant, l'eradicació resultarà també més difícil.

Si a més dels consum sense mesura dels antimicrobians, els diferents tipus existents en el mercat són administrats amb un cert interval de temps, l'aparició de multiresistència és segura.

Mercès a la transmissió horitzontal de material genètic, espècies bacterianes sense activitat patògena poden esdevenir autèntics reservoris de gens codificants de mecanismes de resistència bacteriana.

Un exemple palès d'aquest fenomen és el produït per l'actual ús abusiu dels antibiòtics, introduïts en pinsos per a animals, on se seleccionen microorganismes resistents que posteriorment poden passar a l'home a través dels aliments.

La propagació de les soques resistents entre la població humana és més fàcil en comunitats que conviuen en un reduït espai i en contacte continu (guarderies, centres sanitaris...), la manca d'higiene i, en determinats casos, sense relació amb el consum, s'ha descrit la importació de soques resistents d'altres països.

RESISTÈNCIA ALS ANTIBIÒTICS A L'ESTAT ESPANYOL

Dins la comunitat científica, l'estat espanyol és conegut per la seva alta prevalença de resistències en bacteris que produeixen infeccions extrahospitalàries: pneumococ (pneumònia i meningitis), meningococ (meningitis), *Haemophilus influenzae* (infeccions respiratòries), *Campylobacter jejuni* i *Salmonella* (gastroenteritis)...

Posem-ne exemples concrets. El consum de beta-lactàmics (penicil·lines i cefalosporines), en l'àmbit extrahospitalari entre el 1984 i el 1993 fou de 93×10^6 unitats de penicil·lines d'espectre intermedi i reduït, i 73.7×10^6 unitats de cefalosporines, xifres molt elevades. Les conseqüències són evidents. El pneumococ ha evolucionat des d'un 10% de percentatge de soques resistents a principis dels anys 80 a un 30% el 1990. Així mateix, la dosi de penicil·lina mínima per inhibir el creixement del meningococ ha augmentat sensiblement, sense arribar encara a la categoria de resistent. En *Haemophilus influenzae* a principis dels 80 sols un 1% de les soques eren resistents a la ampicil·lina i actualment ho són un 35%, amb l'agreujant que aquesta s'associa a d'altres antibiòtics. Els exemples no acaben aquí, ni molt menys, i aquest fenomen es repeteix amb més o menys magnitud en els diferents antibiòtics (macròlids, fluoroquinolones, aminoglucòsids...), i microorganismes (*Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*...), però sempre d'una manera preocupant.

Hi ha d'altres factors que condicionen l'aparició de resistència, o, millor expressat, determinen la quantitat i la forma de consum d'antibiòtics i la consegüent pressió selectiva. Això explica que la freqüència variï entre hospitals, unitats d'ingrés i segons la política d'antibiòtics duta a terme pel centre sanitari.

No seria una pràctica de fals alarmisme, actitud de què fa gala la societat en situacions menys justificables, de titllar aquest fenomen de magne problema de salut pública, tant per l'extensió actual del problema com pel potencial que representa la probable aparició de noves soques resistents als més diversos antibiòtics com la propagació de les ja existents. Cal actuar amb celeritat per posar aturador a aquesta calamitat, aplicant-hi quelcom que ha mancat fins ara en el panorama que hem descrit: una mica de seny i honradesa.

Vicenç Ausina

Servei de Microbiologia
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol