

ANTIBIOTICOTERÀPIA EN LA PRÀCTICA DE LA MEDICINA TROPICAL

MANEL CORACHAN

Centre de Salut Internacional, Hospital Clínic, IDIBAPS.

Adreça per a la correspondència: Manel Corachan. Centre de Salut Internacional, Hospital Clínic, IDIBAPS. Villarroel, 170. 08036 Barcelona. Adreça electrònica: *corachan@ub.edu*.

RESUM

Els tractaments antibiòtics són de fàcil accés als països anomenats *del primer món*, però als països de baixa renda la majoria dels agents emprats a les nostres àrees són econòmicament inaccessibles, la qual cosa fa que es facin servir agents antics, amb potència més limitada, i sovint sense la informació microbiològica adient. En aquest article es fa una ullada a la situació d'aquests països, i també als agents més emprats.

Paraules clau: països de baixa renda, antibiòtics, problemes de salut.

SUMMARY

Antibiotic treatments are something usual in developed countries; however, in developing areas, a great number of those agents used in our areas is economically non-accessible. This fact results in the use of ancient antibiotics, with a limited potency, and usually without the necessary microbiological information. In this chapter it is performed an analysis of the situation in these countries, either with a vision of the agents used in them.

Keywords: developing countries, antibiotics, health problems.

INTRODUCCIÓ

En aquest article ens limitarem a descriure la utilització de l'antibioticoteràpia i els seus problemes en la pràctica de la medicina, però només pel que fa a l'àrea intertropical.

El treball mèdic en aquesta zona geogràfica coincideix amb una situació socioeconòmica particular, com és la dels països de baixa

renda (PBR), la qual cosa condiona enormement l'actuació mèdica. En realitat no es tracta de problemes de salut que afectin persones que viuen en una zona geogràfica d'elevades temperatures; es tracta d'aquells problemes que es relacionen amb una situació d'extrema pobresa. Aquesta situació condiona les decisions dels ministeris de salut pel que fa a l'abastament d'antimicrobians. Així, lluny

d'adquirir les darreres novetats del mercat, s'inclinen per aquells d'àmplia utilització i provada eficàcia, comprovada en països industrialitzats, que ja han baixat llurs preus.

Tal com el metge hospitalari en un país industrialitzat que s'enfronta a una malaltia provinent del tròpic disposarà d'amplis mitjans diagnòstics i terapèutics, aquell que treballi als PBR es veurà molt limitat en aquests aspectes.

Enfront d'un diagnòstic precís, com en la situació de no-diagnòstic davant una malaltia infecciosa, el clínic hauria de prendre la decisió terapèutica més adient i racional. Amb això assenyalem ja que en la pràctica de la medicina al tròpic és freqüent que es duguin a terme tractaments d'antibioticoteràpia a cegues, amb tots els condicionants que això implica. Principalment la facilitat amb què es produirà una selecció d'organismes resistents, que podrà ésser seguida d'infeccions creuades en nous hostes. Per tant, en aquest medi serà d'una gran importància l'actitud del metge i la seva decisió terapèutica.

LA PRESA DE DECISIONS

No hi ha dubte que moltes malalties infeccioses es resolen per si mateixes. D'altres, no obstant això, evolucionaran envers complicacions més o menys severes, i deixaran importants seqüeles, i fins i tot portaran el malalt a la mort. En tot aquest procés, com portarà a terme el metge clínic la seva presa de decisions? Tractarà o no tractarà? De què dispo per a tractar? Quant de temps tractaré? Sense cap mena de dubte, els condicionadors socioeconòmics són molt importants en aquesta presa de decisions. Així, la pràctica d'aquesta medicina requereix metges amb una excellent formació clínica, amb la qual hauria d'extreure la màxima informació de l'examen físic del malalt, atesa la penúria de mitjans tecnològics. Les antigues escoles de medicina sovint posaven un gran èmfasi en la semiologia clínica i

produïen metges que restaven més ben dotats per a aquestes tasques que no pas el joves metges que surten de les nostres facultats, mimats pels avenços de la biotecnologia que inhibeix la pràctica de l'examen clínic del malalt.

En tot cas, és aquesta una situació en la qual el metge es troba sovint confrontat a una situació de desconeixement etiològic que l'empeny a decidir un tractament *ex juvantibus* recolzat en la presència d'una síndrome determinada. Això també pot tenir lloc al nostre medi, però de nou ens trobem amb impediments i trets diferencials. Així, als nostres hospitals disposarem d'antibiòtics de molt ampli espectre, que presenten més garanties de curació en una situació de tractament a cegues. Als PBR no se sol trobar aquesta mena d'antibioticoteràpia a la farmacoepia estatal oficial, malgrat que un reduït nombre de tractaments amb antibiòtics d'ampli espectre es pot trobar en alguns centres privats o en dosis aïllades que arriben al país per mitjà de donacions esporàdiques.

Freqüentment ens trobem davant situacions en què l'elecció de l'antibiòtic no es basa en els principis racionals en els quals vàrem ésser formats. Les mostres obtingudes, sang o pus, no es podran processar excepte en hospitals de referència (menys que dits té la mà). Una teràpia antibiòtica anterior no podrà ésser precisada en molts casos. Tampoc disposarem de les dades locals sobre la susceptibilitat antibiòtica dels patògens locals. És a dir, no podrem seguir un algorisme lògic que desemboqui en la prescripció adient, tal i com se'ns aconsella en una formació de microbiologia clínica: un cop tenim la història i l'examen físic del pacient, haurem de refiar-nos del nostre diagnòstic provisional i simplement considerar si és necessària una teràpia coadjuvant, com podria ésser el drenatge quirúrgic d'una col·lecció purulenta (Whitty i Mabey, 2004). La manipulació en el laboratori de les mostres recollides serà una exclusiva dels escassos centres de referència a cada país.

La via per la qual haurem d'administrar l'antibiòtic també és motiu de reflexió. El ni-

vell d'asèpsia que regna a la majoria d'aquests països és baix, la qual cosa condiona el manteniment de les vies endovenoses i també augmenta la possibilitat de transmetre per via parenteral amb agulles intramusculars no estèrils. El tètan i la infecció per VIH són dos exemples de suficient entitat per a fer-nos reflexionar sobre la conveniència i la durada dels tractaments per via parenteral, pel perill inherent que suposen.

Tots els comentaris referits a les dificultats i penúries poden ésser vàlids per a zones rurals en PBR de qualsevol continent, però poden ésser estesos als hospitals regionals quan es tracta del continent africà, on exclusivament els hospitals de referència poden disposar de mitjans diagnòstics i terapèutics d'un millor nivell.

CLASSES D'ANTIBIÒTICS MÉS EMPRATS I LLURS INDICACIONS

Generalitats

Els patrons d'activitat i de resistència antibiòtica als PBR porten un cert paral·lisme amb el que ocorre als països industrialitzats, però amb un cert retràs històric. Així, per exemple, la resistència de *Streptococcus pneumoniae* a la penicil·lina es xifra en un 5 % en països de l'Àfrica de l'est. Ningú no dubta que la tendència anirà *in crescendo* i que serà necessari seguir-ne l'evolució, i també la de la variabilitat entre països d'aquesta i d'altres zones geogràfiques. En tot cas, els aspectes particulars de resistència al món occidental, com ara el problema de l'MRSA (*Staphylococcus aureus* resistent a la meticil·lina), l'enterococ resistent a la vancomicina o l'alt nivell de resistència a la gentamicina no són encara preocupants als PBR. Malgrat això, sí que veiem amb notable aprensió el desenvolupament de *Mycobacterium tuberculosis* multiresistents, que ja és motiu de preocupació en alguns països de l'Àfrica.

L'activitat dels antibiòtics a l'àrea de la medicina tropical no es redueix tan sols a llur activitat antibacteriana, ja que alguns, com les tetraciclines, el cotrimoxazole o el metronidazole, tenen una reconeguda acció antiparasitària sobre els protozous.

Indirectament també són útils a una malaltia per nematodes filariformes, com és el cas de l'oncocercosi o «ceguesa dels rius». Els bacteris simbiòtics que viuen als teixits dels helmints adults (macrofilàries) són susceptibles a les tetraciclines, i així l'ús de les tetraciclines combinat amb filaricides permet una millor acció contra les macrofilàries i escurçar els tractaments.

Les penicil·lines

Amoxicil·lina, ampicil·lina i penicil·lina G són antibiòtics distribuïts al tròpic, fins i tot en petits centres assistencials. Continuen essent tractament de primera línia per a infeccions respiratòries (les més freqüents són aquelles causades per *S. pneumoniae*) i per a quadres meningítics de l'adult (causats principalment per *Neisseria meningitidis* i *S. pneumoniae*). Les freqüents cellulitis i ferides infectades es beneficiarien d'una antibioticoteràpia amb amoxicil·lina amb clavulànic o amb flucloxacina, però rarament es troben en centres estatals de PBR, especialment en aquells de l'Àfrica, on únicament es pot trobar la cloxacil·lina en alguns centres.

La penicil·lina V és emprada en profilaxi a llarg termini per a dos problemes prevalents als PBR, com són les quimioprofilaxis secundàries de la febre reumatoide i també en casos d'anèmia drepanocítica.

Cefalosporines

Aquelles que es poden trobar més freqüentment en situacions rurals en PBR corresponen a les de primera generació, ja que llur preu,

actualment, s'ha abaratit d'una manera relativa. Amb això no es guanya pas gaire a l'hora d'ampliar l'espectre de les penicil·lines. És veritat que disposarem d'alguna activitat sobre determinats bacils gramnegatius però no n'hi haurà pas sobre *N. meningitidis*, la qual cosa seria sense cap mena de dubte d'una gran vàlua als PBR. La cefuroxima, la ceftazidima, la cefotaxima i la ceftriaxona, que permetrien tractar un gran nombre d'infeccions, tant causades per grampositius com per gramnegatius, solament són incloses en alguns programes de donacions altruistes, i és necessari restar a l'aguait de les dates de caducitat, que sovint són un greu contratemps d'aquests tipus de programes.

Tetraciclines

En aquest grup d'antimicrobians hem de tenir especial atenció amb allò que ha estat esmentat sobre les caducitats, ja que aquests antibiòtics no tan sols perdran activitat, sinó que es tornaran activament tòxics. Llur utilització en el camp de la medicina tropical té un ampli espectre d'actuació, però és molt selectiu de certes infeccions: aquest és el cas de les infeccions per *Chlamydia*, com algunes uretritis i el tracoma, que gaudeixen d'una molt àmplia distribució. En el cas d'infeccions per *Vibrio cholerae* que requereixen quimioteràpia (sovint guariran amb rehidratació oral) es preferiran tetraciclines d'acció perllongada com, per exemple, la doxiciclina (OMS, 1993). També és el cas de les infeccions vehiculades per paparres, com és el cas de les borreliosis, rickettsiosis i febre Q (*Coxiella*). Altres utilitzacions puntuals serien el cas de les pneumònies atípiques i de la brucel·losi.

Finalment cal recordar que llur activitat no és tan sols antibacteriana, sinó que inclou protozous com *Entamoeba histolytica* i *Plasmodium* sp. (Bannister, 2000).

Cloramfenicol

Contràriament al que té lloc a Europa, on pràcticament s'ha fet desaparèixer, la seva utilització és molt estesa als PBR. Sense cap mena de dubte, una de les raons principals la trobem en el seu preu, però també s'ha de tenir en compte el seu ampli espectre, que cobreix tant grampositius com gramnegatius. La seva màxima prescripció és en els quadres meningítics de la infantesa, ja que és actiu enfront de *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* i *Haemophilus influenzae*. En situacions epidèmiques el tractament amb dosi única per via parenteral de la forma oliosa ha demostrat la seva alta eficàcia (Greenwood, 2000). Tanmateix, és útil en infeccions per rickettsies, quan hi ha contraindicacions per a emprar tetraciclines, i també per a tractar febre tifoïda. La preparació tòpica d'ús oftàlmic és de distribució cosmopolita. Encara que s'ha de tenir en compte el risc d'una anèmia aplàstica, s'ha comprovat que en la pràctica els casos idiosincràtics són raríssims i no justifiquen la no-prescripció del medicament, encara que resten els casos on la descurança mèdica provocaria una acumulació tòxica suficient que podria conduir a l'anèmia aplàstica.

Aminoglicòsids

El primer a ésser descobert va ésser l'estreptomina, encara àmpliament utilitzada en la primera fase del tractament de la tuberculosi en un bon nombre de PBR, encara que és, tanmateix, activa en el tractament de la brucel·losi.

El més incorporat a la farmacopea d'un gran nombre de països i molt emprat davant la sospita d'infeccions per gramnegatius és la gentamicina, encara que no és activa enfront de *N. meningitidis*. Sovint s'afegeix a la penicil·lina en quadres sèptics, atesa l'existència d'un efecte sinèrgic. Atesa la manca de recursos diagnòstics (hemocultius) a la gran

majoria d'hospitals, en els casos clínicament sèptics i amb toxèmia se sol emprar a cegues una combinació assequible com és gentamicina + penicil·lina + metronidazole. De nou aquí (com hem esmentat abans per al cloramfenicol), haurem d'estar a l'aguait per evitar tractaments massa perllongats, ja que poden concloure en una toxicitat renal i del nervi auditiu. La neomicina és un altre aminoglicòsid d'ús freqüent als PBR, que sol emprar-se per a aplicacions tòpiques en oftalmologia i otorinolaringologia. La kanamicina, amikacina, netilmicina i tobramicina no solen estar presents en la farmacopea oficial dels ministeris de salut i llur presència als hospitals sol ésser producte de l'atzar.

Macròlids

El que es troba amb més gran regularitat als PBR és l'eritromicina. Posseeix un ampli ventall d'indicacions, i és el substitut indicat de la penicil·lina en casos d'allèrgia a la mateixa. Es troba indicada en situacions de pneumònia atípica i en la malaltia inflamatòria pèlvica de l'embaràs (afegint metronidazole des del segon semestre), on romandrien contraindicades les tetraciclins. Tanmateix, en les malalties de transmissió sexual (MTS), és indicada per a tractar infeccions de *Chlamydia*. Altres macròlids com l'azitromicina, la claritromicina o l'espiromicina es troben únicament en situacions excepcionals. L'exemple més clar són els països que estan inclosos en el programa de l'OMS per a lluitar contra el tracoma, i que es denomina SAFE (de l'anglès *surgery, antibiotics, facial cleanliness and environment*). Dins aquest programa l'antibiòtic d'elecció és l'azitromicina, com a antibiòtic contra *Chlamydia trachomatis* (Huper, 2003).

Trimetoprim/sulfametoxazole

Posseeix un ampli espectre d'activitat en-

front de grampositius i gramnegatius (la seva sinergia és més evident *in vitro* que *in vivo*), i és d'utilitat en la pràctica de la medicina tropical per als tractaments de *Brucella* sp., *Haemophilus ducreyi* i la infecció oportunista per *Pneumocystis carinii*.

D'especial interès és la seva utilitat en els casos de micetomes bacterians, és a dir, no fúngics, que són produïts per espècies de *Nocardia*, *Actinomadura* i *Streptomices* (Welsh, 1991).

També, l'important paper que podia tenir en el tractament de les pneumònies de *S. pneumoniae* s'ha esvaït amb la creixent resistència d'aquest microorganisme, que a les àrees tropicals és deguda, probablement, a la seva àmplia i cosmopolita utilització en el programa d'infeccions respiratòries agudes (IRA) de l'OMS.

Metronidazole

Malgrat la seva activitat exclusiva davant gèrmens anaerobis, no podem oblidar la seva activitat antiprotozoària (de manera principal davant *Giardia lamblia*, *Trichomonas vaginalis*, *Balantidium coli* i *E. histolytica*). Així, la quimioprofilaxi en cirurgia abdominal i ginecològica als PBR ha de fer-se obligatòriament amb aquest antibiòtic, atesa l'elevada freqüència d'aquests microorganismes al tracte intestinal dels habitants d'aquells països. Tanmateix, pot ésser emprat en el tractament coadjuvant d'abscessos tissulars: cerebrals, hepàtics, pulmonars i peridentals.

Quinolones

L'únic membre d'aquest grup que té una distribució cosmopolita és l'àcid nalidíxic, ja que la resta de les fluoroquinolones mantenen preus inassequibles per a la majoria de governs de PBR. En alguns d'aquests països amb una extensa xarxa de generalistes amb pràctica privada, com és el cas de l'Índia, comencen

a assenyalar-se casos de resistència a ciprofloxacina (Vila, 2000).

L'àcid nalidíxic, útil en infeccions urinàries, ha provat també la seva eficàcia en diverses situacions de desastre (inundacions, camps de refugiats...) que varen ésser seguides d'epidèmies de diarrea disentèrica produïda per *Shigella* sp. resistent als fàrmacs habituals (Aseffa, 1997) recomanats en infeccions per enteropatògens. En qualsevol cas, en casos de disenteria bacteriana haurà de seguir-se la regla de canviar l'antibiòtic si a les quaranta-vuit hores de tractament no s'obté milloria clínica. Cal assenyalar que a la darrereria del segle passat es començaren a descriure brots de *Salmonella* multiresistents en llocs molt distants entre si, com el nord de l'Àfrica, Albània, Sud-àfrica o l'Índia; a més, sense la participació de reservoris animals (Lewin, 1991).

L'activitat de les quinolones és seguida amb interès als PBR, atesa llur acció envers els micobacteris, tant *M. tuberculosis* com *M. leprae* (Hooper, 2000), cosa que suposaria un impuls important envers el control d'aquestes malalties si s'aconseguís un abaratiment dels preus o l'autorització de fabricar medicaments genèrics d'aquesta família d'antimicrobians.

El tractament de suport

No hi ha cap dubte que l'èxit terapèutic d'un tractament antiinfecció es fonamenta en la utilització d'antibiòtics, però aquests assoliran millors resultats sempre que s'acompanyin d'un bon tractament de suport.

La rehidratació, bona oxigenació del malalt i possible drenatge de col·leccions purulentes (quan estigui indicat), són la base d'aquesta teràpia d'acompanyament, que de nou serà de més difícil compliment als PBR. Les causes principals són la pitjor situació d'higiene intrahospitalària, atenció d'infermeria de més

baixa qualitat i horaris mèdics anàrquics, que no permeten un seguiment estricte de cada cas, i produeixen situacions de deterioració clínica detectades més tard del que és desitjable. També seria desitjable un millor estat nutricional dels pacients, a fi de millorar l'eficàcia terapèutica dels antimicrobians, però un desenvolupament de la temàtica del cercle vicios *immunitat, nutrició, infecció* necessitaria un nou capítol.

BIBLIOGRAFIA

- ASEFFA, A.; GEDLU, E.; ASMELASH, T. (1997). «Antibiotic resistance of prevalent *Salmonella* and *Shigella* strains in northwest Ethiopia». *E. Afr. Med. J.*, vol. 74, pàg. 708-713.
- BANNISTER, B. (2000). «Antimicrobial Therapy». A: BANNISTER, B. A.; BEGG, N. T.; GILLESPIE, S. H. *Infectious Diseases*. 2a ed. Ames, Blackwell Science, pàg. 51-80.
- GREENWOOD, B. M. (2000). «Meningococcal disease». A: STRICKLAND, T. [ed.] *Hunter's Tropical Medicine*. 8a ed. Filadèlfia: WB Saunders, pàg. 465-471.
- HOOPER, D. C. (2000). «Quinolonas». A: MANDELL, G. L.; BENNETT, J. E.; DOLIN, R. [ed.] *Enfermedades infecciosas. Principios y práctica*. 5a ed. Buenos Aires: Panamericana, pàg. 497-520.
- HUPER, H.; SOLOMON, A. W.; BUCHAN, J.; ZONDERVAN, M.; FOSTER, A.; MABEY, D. (2003). «A critical review of the SAFE strategy for the prevention of blinding trachoma». *Lancet Infect. Dis.*, vol. 3, pàg. 372-381.
- LEWIN, C. S.; NANDIVADA, L. S.; AMYES, S. G. B. (1991). «Multiresistant salmonella and fluoroquinolones». *J. Antimicrob. Chemoter.*, vol. 27, pàg. 147-149.
- ORGANITZACIÓ MUNDIAL DE LA SALUT (1993). *Guidelines for Cholera Control*. Gènova: OMS.
- VILA, J.; VARGAS, M.; RUIZ, J.; CORACHAN, M.; JIMÉNEZ DE ANTA, M. T.; GASCÓN, J. (2000). «Quinolone resistance in enterotoxigenic *Escherichia coli* causing diarrhea in travellers to India in comparison with travellers to other geographical areas». *Antimicrob. Agents Chemoter.*, vol. 44, pàg. 1731-1733.
- WELSH, O. (1991). «Mycetoma: current concepts in treatment». *Int. J. Dermatol.*, vol. 30, pàg. 387-398.
- WHITTY, C.; MABEY, D. (2004). «The diagnosis and treatment of infection». A: PARRY, E.; GODFREY, R.; MABEY, D.; HILL, G. [ed.] *Principles of medicine in Africa*. 3a ed. Cambridge University Press.