



**FACULTAD DE FARMACIA**  
**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO**  
**RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS:**  
**UN RIESGO PARA LA SALUD**

Autor: Patricia Díaz Plaza

D.N.I.: 51000213J

Tutor: Beatriz de las Heras Polo

Convocatoria: Junio 2019

# ÍNDICE

<b>RESUMEN.....</b>	<b>3</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>3</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES.....</b>	<b>3</b>
<b>1.1. Causas del aumento de las resistencias a antibióticos.....</b>	<b>4</b>
<b>1.1.1. Aumento de fenotipos resistentes por el desarrollo de la respuesta bacteriana.....</b>	<b>4</b>
<b>1.1.2. Uso y prescripción indiscriminados.....</b>	<b>5</b>
<b>1.1.3. Globalización y migración.....</b>	<b>7</b>
<b>1.2. Mecanismos moleculares de resistencia a antibióticos.....</b>	<b>7</b>
<b>1.3. Incidencia y epidemiología de las resistencias bacterianas.....</b>	<b>8</b>
<b>2. OBJETIVOS.....</b>	<b>10</b>
<b>3. METODOLOGÍA.....</b>	<b>10</b>
<b>4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....</b>	<b>10</b>
<b>4.1. Planes de acción de los organismos internacionales.....</b>	<b>10</b>
<b>4.2. Medidas del PRAN y evaluación de las mismas.....</b>	<b>12</b>
<b>4.2.1. Programas de Optimización del Uso de Antibióticos en hospitales y Atención Primaria (PROA).....</b>	<b>12</b>
<b>4.2.2. Programa REDUCE.....</b>	<b>16</b>
<b>5. CONCLUSIONES.....</b>	<b>16</b>
<b>6. BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>17</b>

## RESUMEN

Las enfermedades infecciosas constituyen una de las principales causas de muerte aunque, la introducción de los antibióticos en la práctica clínica, supuso una reducción de la mortalidad y un aumento de la esperanza de vida de la población. Sin embargo, en los últimos años ha surgido una nueva amenaza para la salud pública debido, principalmente, al aumento en el consumo y la prescripción de antibióticos: la resistencia bacteriana a los mismos.

En la presente revisión bibliográfica se mencionan aquellos microorganismos multirresistentes más prevalentes, así como los planes estratégicos de uso prudente de antibióticos llevados a cabo por las diferentes organizaciones internacionales para disminuir la aparición de resistencias. Esta revisión resalta la importancia de los Programas de Optimización del Uso de Antibióticos que, a nivel hospitalario, han permitido una reducción significativa en el consumo de los mismos, en especial, carbapenemas, polimixinas (colistina) y quinolonas, y en el número de infecciones por bacterias multirresistentes.

**Palabras clave:** antibióticos, resistencia bacteriana, microorganismos multirresistentes, programa de optimización.

## ABSTRACT

Infectious diseases are still one of the main causes of death, even though the introduction of antibiotics in clinical practice lead to a reduction in mortality and an increase in the life expectancy of the population. However, in recent years a new threat to public health has arisen, mainly due to the increase of consumption and misuse of antibiotics: bacterial resistance to antibiotics.

In this review the most prevalent multiresistant microorganisms are mentioned, as well as the action plans carried out by the different international organizations to reduce the appearance of resistance. This review highlights the importance of the antibiotic stewardship program in hospitals which have allowed a significant reduction in their consumption, especially carbapenems, polymyxins (colistin) and quinolones, and the number of multiresistant bacterial infections.

**Key words:** antibiotics, bacterial resistance, multiresistant microorganisms, antibiotic stewardship program.

## 1. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

Las enfermedades infecciosas siguen siendo una de las principales causas de muerte en la humanidad, aunque su prevalencia ha ido disminuyendo desde el siglo XIX con el descubrimiento de los antibióticos (1). Su introducción en la práctica clínica, junto con otras intervenciones importantes como las vacunas y las mejoras higiénico-sanitarias, supuso una reducción de la mortalidad por enfermedades infecciosas y un aumento en la esperanza de vida de la población. Con la aparición de la penicilina en 1942, los antibióticos se convirtieron en un gran avance científico ya que, en ese momento, eran activos frente a un amplio número de especies bacterianas. Sin embargo, esta notable eficacia llevó a su uso generalizado y a una creencia persistente entre la población de que debían aplicarse en primera instancia para prácticamente todas las enfermedades. Esta idea, sumada a otros factores como una prescripción inadecuada, la automedicación, la falta de adherencia al tratamiento, el uso irracional de antibióticos en la ganadería y el aumento de la migración y la globalización ha llevado al incremento de las resistencias bacterianas a antibióticos (2-4). La

resistencia bacteriana a antibióticos se define como la capacidad de una bacteria para sobrevivir en concentraciones que matan o inhiben el crecimiento de otras de la misma especie, es decir, resisten a concentraciones a las que previamente eran susceptibles (4, 5).

Este fenómeno está asociado a serias consecuencias clínicas como una mayor dificultad de tratamiento, una mayor morbimortalidad, hospitalizaciones más prolongadas y un incremento del coste sanitario (1, 6). Dada su relevancia, en 2014, la Organización Mundial de la Salud (OMS) proporciona por primera vez una imagen de la magnitud de las resistencias bacterianas y el estado actual de la vigilancia, demostrando que ha alcanzado niveles alarmantes ya que representa 1 de las 3 mayores amenazas para la salud pública (5).

Según el informe anual del Plan Nacional frente a Resistencia a los Antibióticos (PRAN) publicado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), solamente en la Unión Europea (UE), las infecciones causadas por bacterias resistentes provocan cada año unas 25.000 muertes, lo que supone un gasto sanitario adicional que asciende a 1500 millones de euros. A escala global, este problema produce la muerte de, al menos, 700.000 personas al año. Además, se estima que, para 2050, alrededor de 10 millones de personas podrían fallecer cada año por este tipo de infecciones si no se llevan a cabo medidas para reducir la magnitud del problema (7).

Según un estudio que estima la incidencia de infecciones de 16 combinaciones de bacterias multirresistentes de los datos de 2015 recogidos en la Red Europa de Vigilancia de la Resistencia a Antimicrobianos (EARS-Net) del Centro Europeo para la Prevención y el Control de Enfermedades (ECDC), el número promedio de muertes atribuibles a bacterias resistentes a antibióticos en Europa se ha más que duplicado en la última década, al pasar de 11.144 en 2007 a 27.249 en 2015 (8).

La pérdida de sensibilidad de los antibióticos se ha ido resolviendo hasta hace poco con el desarrollo de nuevos fármacos. Sin embargo, la falta de inversión en investigación y desarrollo de nuevos antibióticos en los últimos años ha hecho necesario el establecimiento de medidas para combatir las resistencias (9-11). Estas estrategias han ido enfocadas fundamentalmente a mejorar el conocimiento y la base científica a través de la vigilancia e investigación; prevenir las infecciones; reducir el abuso de antibióticos en personas y animales; e invertir en el desarrollo de medicamentos, medios de diagnóstico, vacunas y otras intervenciones (12).

## 1.1. CAUSAS DEL AUMENTO DE LAS RESISTENCIAS A ANTIBIÓTICOS

Numerosos estudios han referido un incremento en el número de infecciones causadas por bacterias resistentes a antibióticos, habiéndose descrito los principales factores que contribuyen a este aumento (8, 13).

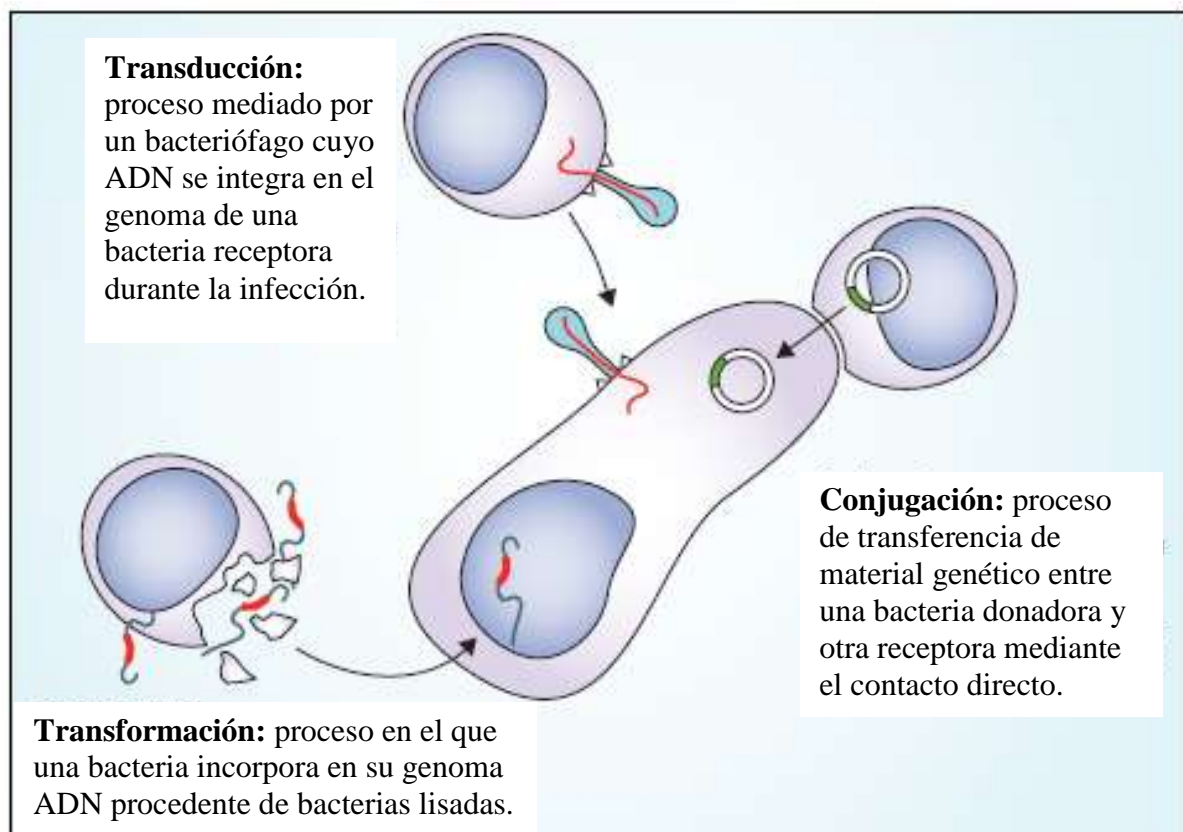
### 1.1.1. Aumento de fenotipos resistentes por el desarrollo de la respuesta bacteriana.

Los antibióticos, además de matar a las bacterias más sensibles y seleccionar las resistentes, favorecen los mecanismos de variación genética (mutación, recombinación, transposición, intercambio de genes) y, por tanto, el aumento de fenotipos. Los principales procesos para la adquisición de resistencia en las bacterias son las mutaciones y la transmisión horizontal de genes (HGT) (14-16).

Las **mutaciones** generalmente suponen un cambio en una de las dianas terapéuticas del antibiótico disminuyendo su afinidad y dificultando su acción. Esto resulta en la supervivencia y proliferación celular de estas cepas cuando un paciente es tratado de forma

extensiva con antibióticos, ya que presentan una ventaja competitiva frente a las bacterias no resistentes.

La **transmisión horizontal de genes (HGT)** es otro de los principales factores implicados en la modificación del fenotipo. Consiste en la adquisición de material genético exógeno como plásmidos, transposones, bacteriófagos o DNA libre portadores de genes de resistencia. Los genes de resistencia de bacterias ambientales o de otras bacterias pueden pasar a ser comensales y patógenas de humanos y animales a través de diferentes mecanismos: conjugación (transferencia de plásmidos), transformación (transferencia de DNA libre) y transducción (transferencia a través de fagos) (**Fig. 1**).

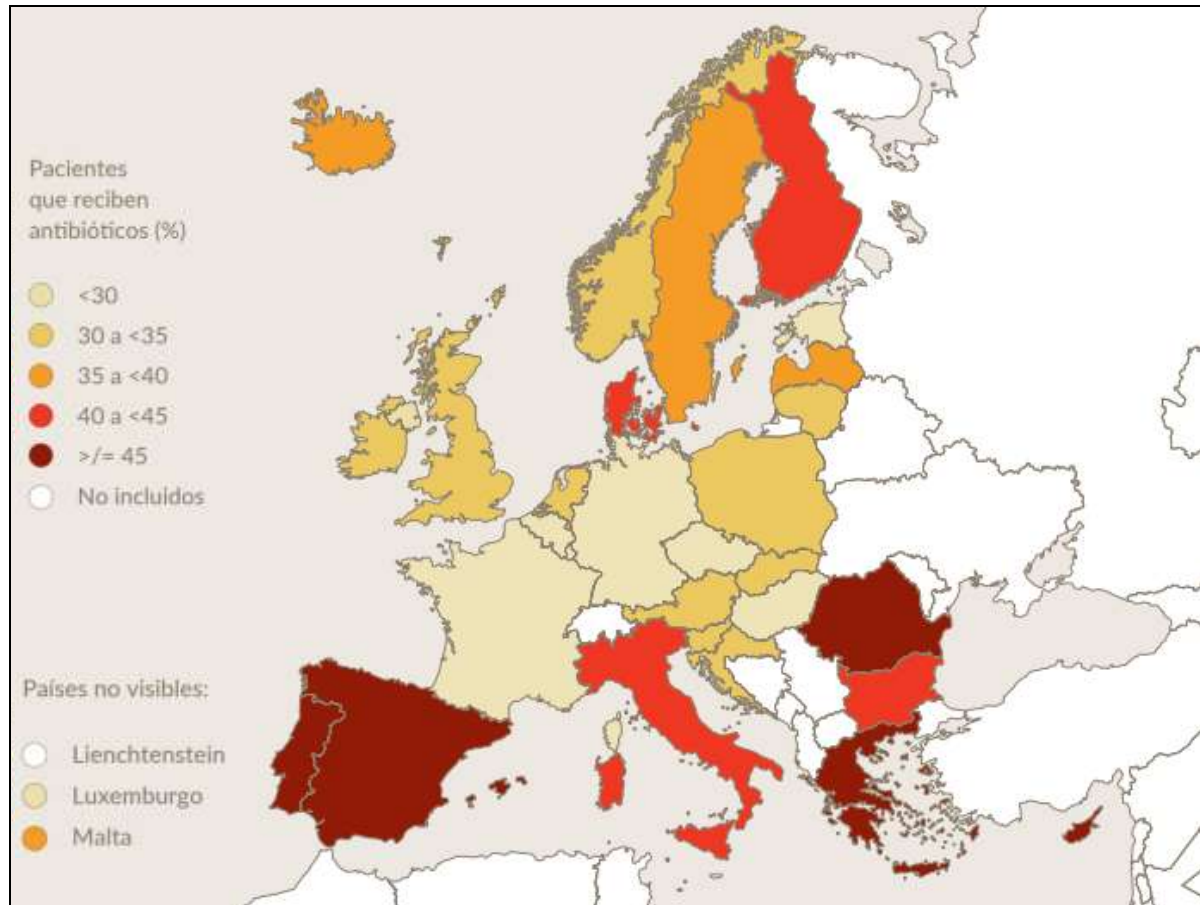


**Fig. 1. Transmisión horizontal de genes (HGT) (16).**

### 1.1.2. Uso y prescripción indiscriminados

El uso generalizado de antibióticos, tanto en la salud humana como animal, es uno de los principales factores que contribuyen a este fenómeno. Se estima que el consumo de antibióticos aumentó en un 35% en todo el mundo desde el año 2000 al 2010, siendo las penicilinas, cefalosporinas y fluoroquinolonas los más usados (13). El incremento del consumo es especialmente significativo en el caso de carbapenémicos, con un aumento aproximado del 40%, y polimixinas (colistina), en torno a un 13% (13). Una revisión del ECDC, que proporcionó una evaluación basada en la evidencia de la situación de España y Europa en relación a la prevención y el control de las resistencias a antimicrobianos (RAM) mediante el uso prudente de antibióticos y el control de infecciones, estimó que, en torno al 30% de los pacientes ingresados en los hospitales europeos, recibe, al menos, un antibiótico en un día cualquiera. Sin embargo, en España la cifra asciende hasta un 45%, siendo el quinto

país con mayor consumo en Europa (17, 18) (**Fig. 2**). Un estudio más reciente de la European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network (ESAC-Net) en el que se evaluaron los datos recogidos por los distintos países de la Unión Europea estimó que la media de consumo de antibióticos en 2017 fue de 23,4 DHD (Dosis Diaria Definida (DDD) por 1000 habitantes por día, indicador de consumo de antibióticos en Europa). Este estudio muestra que España se encuentra muy por encima de la media europea con 34,6 DHD en 2017 y se ha visto que más del 90% del consumo de antibióticos se produce en Atención Primaria (19).



**Fig. 2. Prevalencia de uso de antibióticos en los hospitales europeos (% de pacientes que recibieron, al menos, un agente antimicrobiano) (18).**

El uso de antibióticos en la industria ganadera se asocia con un aumento en el rendimiento ya que favorece el crecimiento de los animales y previene las infecciones. Sin embargo, esto contribuye a la aparición de resistencias bacterianas. Se estima que el consumo mundial de antimicrobianos en la industria ganadera fue de 63.151 toneladas en 2010 y que, entre 2010 y 2030, aumentará en un 67%, a 105.596 toneladas (13). La estimación del consumo de antibióticos en Sanidad fue superior a 7.700 toneladas en Europa y superior a 2.700 toneladas en España en 2016, siendo el país con mayor consumo de antimicrobianos de uso veterinario (20).

La prescripción inadecuada también desempeña un papel importante en el desarrollo de resistencias. A menudo, los profesionales sanitarios prescriben inicialmente una terapia antibiótica basada en la experiencia previa, la epidemiología local y los síntomas, lo cual puede ser beneficioso para reducir el tiempo de curación en el caso de haber acertado con el tratamiento. No obstante, en numerosas ocasiones, el fármaco recetado no es el apropiado

para la patología del paciente, por lo que se debe cambiar a un nuevo antibiótico. Este proceso no sólo no logra una curación rápida, sino que agrava el desarrollo de resistencias en la microbiota del paciente que luego puede transferirse a través de HGT a diferentes microorganismos patógenos previamente sensibles (2). Se estima que en torno al 35-50% de los tratamientos prescritos son inadecuados (21).

Por otro lado, el escaso desarrollo farmacéutico de nuevos antibióticos también ha influido en el desarrollo de resistencias. Actualmente, este campo no se considera una inversión económicamente inteligente para las industrias farmacéuticas. Esto se debe a la baja rentabilidad de este grupo de fármacos, que son utilizados en un periodo relativamente corto comparado con los medicamentos para el tratamiento de enfermedades crónicas (diabetes, asma, cáncer). Los escasos recursos que se dedican han resultado en pocos nuevos y ninguno con un mecanismo de acción diferente en los últimos años (3). Se estima que menos del 5% de inversión de capital riesgo en I+D farmacéutica entre 2003 y 2013 fue para el desarrollo de antimicrobianos (9, 22). Además, los especialistas en enfermedades infecciosas han recomendado restringir el uso de los nuevos antibióticos comercializados para evitar el rápido desarrollo de resistencias, por lo que son considerados como tratamiento de última línea, disminuyendo así su rentabilidad (3).

### 1.1.3. Globalización y migración

El aumento de la población, la globalización y la migración contribuyen a la diseminación de las resistencias bacterianas, particularmente debidas a la distribución de Enterobacterias productoras de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido (BLEE) (23).

## 1.2. MECANISMOS MOLECULARES DE RESISTENCIA A ANTIBIÓTICOS

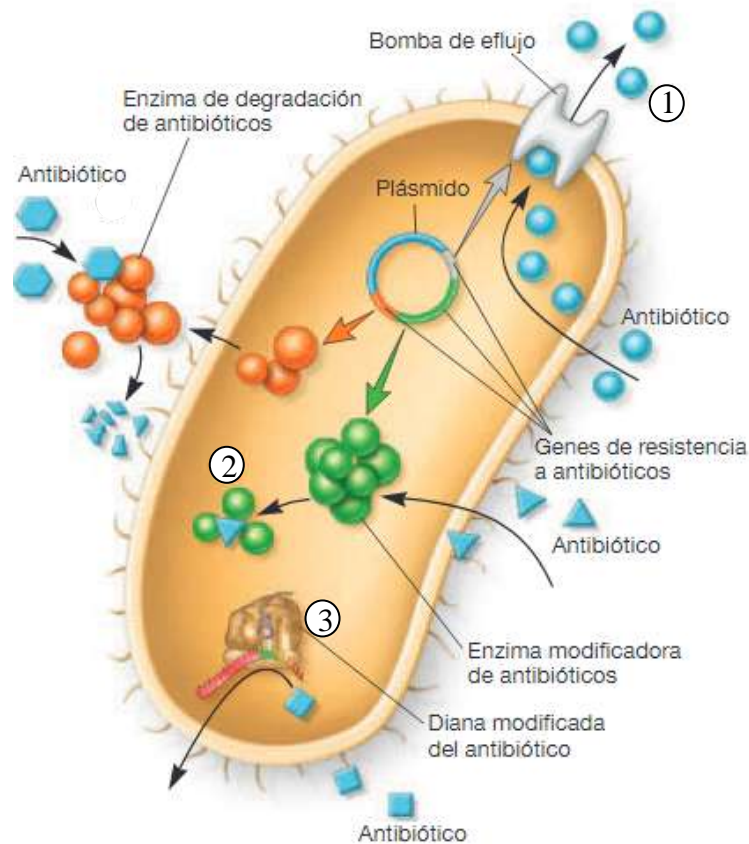
No es sorprendente que las bacterias hayan desarrollado mecanismos sofisticados de resistencia, un proceso que probablemente haya ocurrido durante millones de años de evolución. Es de destacar que la resistencia a una clase de antibióticos puede lograrse, generalmente, a través de múltiples vías bioquímicas, y una célula bacteriana puede ser capaz de usar un conjunto de mecanismos de resistencia para sobrevivir al efecto de un antibiótico.

La inhibición del crecimiento bacteriano mediante un antibiótico se logra cuando el antimicrobiano interactúa eficazmente con su diana. Para que esto ocurra, el antibiótico debe reconocer la diana y la concentración del antibiótico debe ser suficiente para lograr una inhibición eficiente de su actividad; por tanto, todos los mecanismos de resistencia se basan en modificar la diana o reducir la concentración de antibiótico.

Como se muestra en la **Fig. 3**, se han descrito tres mecanismos a través de los cuales una bacteria puede adquirir resistencia a los antibióticos (14, 15):

- 1) **Disminución de la concentración intracelular del antibiótico.** Se consigue modificando la permeabilidad de la célula bacteriana, impidiendo la penetración del antibiótico a través de las porinas (frecuente en bacterias gram-negativas) o incrementando el número y la actividad de las bombas de expulsión que son complejos proteicos que bombean activamente al exterior diversas sustancias nocivas para la célula.
- 2) **Inactivación del antibiótico debido a la acción de enzimas bacterianas.** Estas enzimas pueden ser propias de la bacteria o adquiridas a través de la incorporación de elementos genéticos móviles, generalmente plásmidos. Entre las enzimas más destacadas se encuentran las  $\beta$ -lactamasas responsables de la resistencia a los  $\beta$ -lactámicos y las transferasas responsables de la resistencia a aminoglucósidos.

- 3) **Modificación de la diana terapéutica para evitar la unión del antibiótico.** Estas modificaciones pueden ser debidas a mutaciones o a la adquisición de genes exógenos. Este mecanismo se traduce en una disminución de la afinidad del antibiótico a la diana.



**Fig. 3. Mecanismos de resistencia a antibióticos (14).**

### 1.3. INCIDENCIA Y EPIDEMIOLOGÍA DE LAS RESISTENCIAS BACTERIANAS

La aparición de resistencias a los antibióticos dio lugar a lo que podría ser el inicio de una “era post-antibiótica”. El número de casos de bacterias multirresistentes está aumentando globalmente por lo que es necesario evaluar las infecciones producidas por este tipo de patógenos. Para ello, el Centro Europeo para la Prevención y el Control de Enfermedades (ECDC), la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) y la Agencia Europea del Medicamento (EMA) han establecido conjuntamente una lista de indicadores que reflejan la frecuencia de infecciones nosocomiales por bacterias multirresistentes. Los indicadores propuestos son *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM), *Escherichia coli* resistente a cefalosporinas de tercera generación, *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenemas, aminoglucósidos, fluoroquinolonas y cefalosporinas de tercera generación y *Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilinas y macrólidos (24).

Además, la Unión Europea vigila desde 1998 la resistencia a antibióticos a través de la European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS). La red (actualmente llamada EARS-Net) está coordinada por el ECDC y recoge datos acerca de la aparición y propagación de resistencias bacterianas de los 28 estados miembros, a través de laboratorios o centros nacionales de vigilancia. El último informe está exclusivamente basado en datos sobre las ocho especies bacterianas más frecuentemente aisladas en sangre o líquido



cefalorraquídeo: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter sp.*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium* (25) (**Tabla 1**).

Se estima que más de 670.000 infecciones fueron causadas por bacterias resistentes a antibióticos en Europa en 2015, con 33.110 muertes atribuibles y 874.541 Años de vida ajustados por discapacidad (AVAD), siendo *E. coli*, SARM, *P. aeruginosa* y *K. pneumoniae* las más prevalentes. El AVAD es un índice epidemiológico de la carga de morbilidad de una enfermedad, que se obtiene sumando los años perdidos por muerte prematura más los vividos con discapacidad a consecuencia de la enfermedad concreta. Así mismo, se señala que el 75% de los casos deriva de infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria y el 39% de infecciones provocadas por bacterias resistentes a antibióticos de última línea de importancia crítica para la salud humana como colistina y carbapenemas. En el caso de España, la cifra anual de infecciones por bacterias resistentes es de 41.345 y la de muertes atribuibles asciende a 1.899 (8).

Estos datos ilustran el impacto en la salud de las bacterias multirresistentes y reflejan la necesidad inminente de promover estrategias para prevenir y controlar la creciente carga de resistencia a los antibióticos tanto a nivel europeo como a nivel mundial.

**Tabla 1. Número estimado de infecciones y muertes anuales por bacterias resistentes a antibióticos de importancia en salud pública, Europa, 2015 (8).**

<b>BACTERIAS MÁS PREVALENTES</b>	<b>MEDIA DE INFECCIONES EN 2015</b>	<b>MEDIA DE MUERTES ATRIBUIBLES EN 2015</b>
<i>Escherichia coli</i> resistente a cefalosporinas de tercera generación	297.416	9.066
<i>Staphylococcus aureus</i> resistente a meticilina (SARM)	148.727	7.049
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> resistente a carbapenemas	61.892	4.155
<i>Klebsiella pneumoniae</i> resistente a cefalosporinas de tercer generación	68.588	3.687
<i>Acinetobacter sp.</i> resistentes a carbapenemas	27.343	2.363
<i>Klebsiella pneumoniae</i> resistente a carbapenemas	15.947	2.118
<i>Enterococcus faecalis</i> y <i>Enterococcus faecium</i> resistentes a vancomicina	16.146	1.081
<i>Streptococcus pneumoniae</i> resistente a penicilinas	2.836	172

## 2. OBJETIVOS

- 1) Conocer los microorganismos resistentes a antibióticos más prevalentes.
- 2) Analizar las principales causas de la aparición de resistencias bacterianas a antibióticos.
- 3) Revisión de los programas de uso prudente de antibióticos y estrategias de prevención de resistencias así como los resultados obtenidos.

## 3. METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda bibliográfica de los estudios publicados en la base de datos PubMed (NCBI), utilizando las palabras clave “*antibiotic resistance*”, “*antibiotic consumption*”, “*multi-drug resistant bacteria*”, “*antibiotic stewardship*”, limitándose a las referencias publicadas entre 2013 y 2019. Así mismo, se consultaron las páginas webs de diferentes organismos oficiales como son la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), el Centro Europeo para la Prevención y el Control de Enfermedades (ECDC) y la Organización Mundial de la Salud (OMS).

## 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En esta sección se han revisado tanto los planes de acción propuestos por los distintos organismos como los resultados obtenidos en la ejecución de los mismos.

### 4.1. PLANES DE ACCIÓN DE LOS ORGANISMOS INTERNACIONALES

La existencia de las resistencias y su importancia para la salud humana es ampliamente reconocida por los organismos internacionales, tales como la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO), la Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE) y la Organización Mundial de la Salud (OMS). La toma de conciencia de la gravedad de esta situación ha llevado a la publicación de numerosos documentos e informes para promover el uso prudente de antibióticos. En el Plan de Acción Mundial sobre la resistencia a los antimicrobianos (12) se establecen cinco objetivos:

- 1) Mejorar el conocimiento de la resistencia a antimicrobianos a través de una comunicación, educación y concienciación efectivas.
- 2) Reforzar los conocimientos y la base científica a través de la vigilancia y la investigación.
- 3) Reducir la incidencia de infecciones con medidas eficaces de saneamiento, higiene y prevención, como mediante la vacunación.
- 4) Utilizar de forma óptima los medicamentos antibióticos en la salud humana y animal.
- 5) Invertir en el desarrollo de nuevos medicamentos, medios de diagnóstico, vacunas y otras intervenciones.

Además, el Consejo de la UE, el Parlamento Europeo, la Comisión y sus Agencias [Agencia Europea de Medicamentos (EMA), ECDC y la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA)] ofrecen una serie de recomendaciones que han resultado en numerosos programas y proyectos para abordar este grave problema.

En junio de 2017, la Comisión Europea adoptó el nuevo Plan de Acción basado en el enfoque “Una sola salud” (“One Health”) (26). Su objetivo general consiste en mantener la posibilidad de un tratamiento eficaz de las infecciones en seres humanos y animales, atenuar la aparición y propagación de la resistencia a antibióticos e impulsar el desarrollo y la disponibilidad de nuevos tratamientos. Sin embargo, el informe del ECDC no reporta cambios estadísticamente significativos en la Unión Europea en el periodo 2013-2017 en cuanto al consumo de antibióticos, aunque se observó una tendencia estadísticamente decreciente en ciertos países (Finlandia, Alemania, Italia, Luxemburgo) (25).

A nivel nacional, la AEMPS participa activamente en la reducción de las resistencias bacterianas a través del Plan Nacional de Resistencias a Antibióticos (PRAN) con la participación de diferentes organismos e instituciones, entre ellos los Ministerios de Sanidad, Agricultura y Economía, así como grupos de investigación como el Centro Nacional de Microbiología del Instituto de Salud Carlos III.

El Plan estratégico y de acción para reducir el riesgo de selección y diseminación de la resistencia a los antibióticos (PRAN) (18) que estuvo en vigor durante el periodo 2014-2018 propuso seis líneas estratégicas comunes para la salud humana y la sanidad animal: 1) Vigilancia del consumo y de la resistencia a los antibióticos; 2) Controlar las resistencias bacterianas; 3) Identificar e impulsar medidas alternativas y/o complementarias de prevención y tratamiento; 4) Definir las prioridades en materia de investigación; 5) Formación e información a los profesionales sanitarios; y 6) Comunicación y sensibilización de la población en su conjunto y de subgrupos de población.

Entre los logros más sobresalientes del PRAN 2014-2018 se encuentran:

- **Disminución en el consumo de antibióticos en salud humana de un 4,34 %** entre 2016 y 2017 (DDD por cada 1.000 habitantes y día) (27).
- **Bajada del 14 % en las ventas de antibióticos veterinarios** desde 2014 (20, 28).
- **Reducción del 82,37% en consumo de colistina** y reducción del 61% en consumo de neomicina **en ganadería porcina** entre 2015 y 2017 (28, 29).
- Optimización del sistema de recogida de datos de ventas de antibióticos en veterinaria [Proyecto Europeo de Vigilancia del Consumo de Antimicrobianos Veterinarios (ESVAC)].
- Desarrollo de la base de datos nacional para la recogida de datos de prescripciones de antibióticos veterinarios.
- Mejora del sistema de vigilancia del consumo de antibióticos.
- Establecimiento de los **Programas de Optimización del Uso de Antibióticos en hospitales y Atención Primaria (PROA)**.
- Desarrollo del **Programa REDUCE en los sectores porcino, cunícola, bovino de carne y leche y avícola de carne**.
- Lanzamiento de la web [www.resistenciaantibioticos.es](http://www.resistenciaantibioticos.es).
- Desarrollo de campañas de concienciación dirigidas a público general y profesionales: “Antibióticos: tómatelos en serio” / “Ni menos, ni más. ¡Tú decides!”.

## 4.2. MEDIDAS DEL PRAN Y EVALUACIÓN DE LAS MISMAS

### 4.2.1. Programas de Optimización del Uso de Antibióticos en hospitales y Atención Primaria (PROA)

El consumo de antibióticos en España está dividido en el ámbito hospitalario y de Atención Primaria.

En cuanto al ámbito hospitalario, el consumo global de antibióticos en 2016 se estableció en 2,07 DHD, observándose un incremento del 9,5% desde el año 2012, debido al problema del aumento de las resistencias bacterianas que afectan principalmente a este ámbito donde la densidad de consumo es más elevada. La mayor parte del consumo de antibióticos corresponde a  $\beta$ -lactámicos (61,49%) como cefalosporinas de tercera y cuarta generación y carbapenemas, seguido de quinolonas (17,51%) y otros antibacterianos (9,66%) entre los que encontramos linezolid y polimixinas. El incremento observado entre los años 2012-2016 se justifica por el fuerte aumento en el consumo de polimixinas (58,7 %), cefalosporinas de tercera y cuarta generación (18,5 %), así como de carbapenémicos (42,3 %). En el caso de las polimixinas y las carbapenemas, el incremento se explica por el mayor número de infecciones causadas por bacterias multirresistentes en el ámbito hospitalario, ya que son una de las pocas opciones terapéuticas en estas situaciones. En cuanto a las carbapenemas, el meropenem es el antibiótico más utilizado por su mayor actividad frente a *Pseudomonas aeruginosa* (28, 30) (Tabla 2).

**Tabla 2. Consumo estimado de antibióticos en hospitales en DHD (Dosis Diarias Definidas (DDD) por 1000 habitantes y día) (30).**

	2012	2013	2014	2015	2016	2017
<b>Cefalosporinas de tercera y cuarta generación</b>	0,1392	0,1407	0,1521	0,1605	0,1663	0,1817
<b>Carbapenémicos</b>	0,1225	0,1375	0,1491	0,1654	0,1745	0,1834
<b>Quinolonas (fluoroquinolonas y otras quinolonas)</b>	0,3309	0,3331	0,3413	0,3479	0,3412	0,3337
<b>Polimixinas (colistina)</b>	0,0389	0,0429	0,0467	0,0552	0,0632	0,0679
<b>Linezolid</b>	0,0249	0,0250	0,0271	0,0295	0,0312	0,0340
<b>Total</b>	1,6473	1,6498	1,7244	1,7820	1.8105	1,8305

Los **Programas de Optimización del Uso de Antibióticos en hospitales y Atención Primaria (PROA)** reflejan un esfuerzo mantenido de una institución sanitaria por optimizar el uso de antimicrobianos en pacientes atendidos tanto en hospitales como en Atención Primaria. Se conoce que el 35-50% de los tratamientos antibióticos en ámbitos asistenciales son optimizables, por lo que la optimización de la prescripción de los antibióticos debe ser entendida como un proceso de cambio de hábitos de prescripción, cuyos objetivos finales son obtener los mejores resultados clínicos en pacientes con infecciones y minimizar los efectos adversos de los antibióticos, fundamentalmente el desarrollo y diseminación de resistencia antimicrobiana (21).

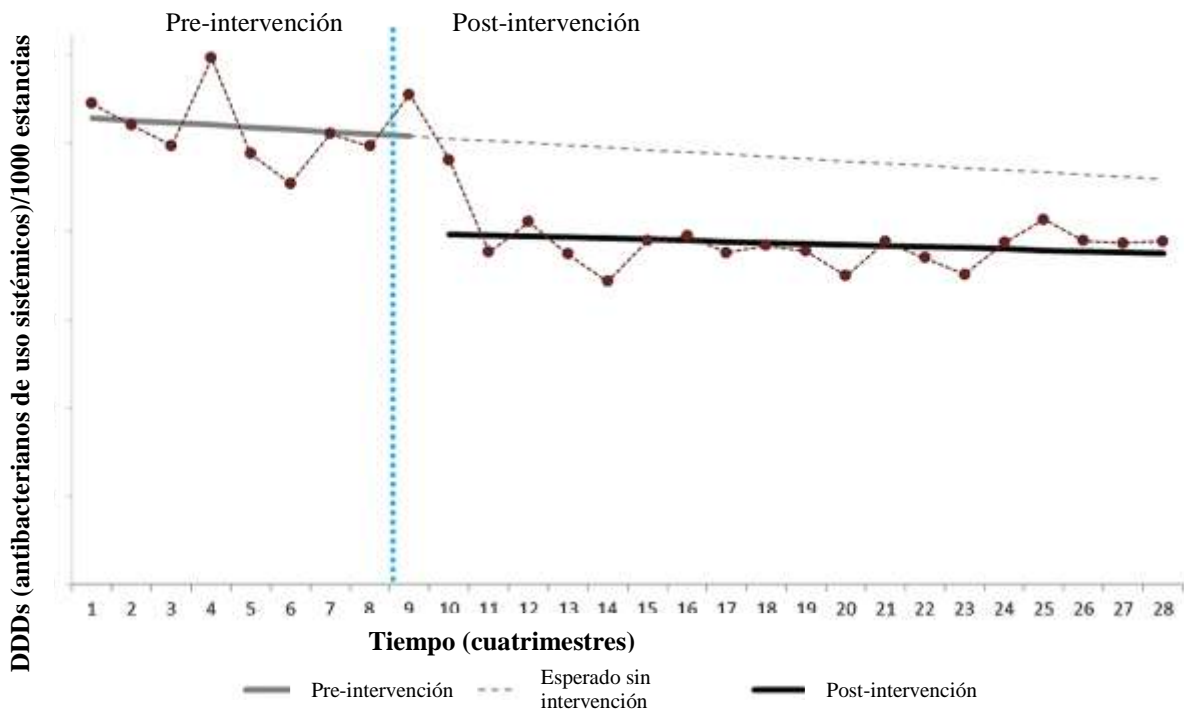
Hay múltiples tipos de intervenciones PROA para la mejora del uso de antimicrobianos: educativas, restrictivas y no restrictivas o no impositivas de ayuda a la prescripción (31).

- Educativas: aquellas que están destinadas a la formación de prescriptores.
- Restrictivas: aquellas en las que se limita el uso de determinados antibióticos a unas indicaciones específicas. Entre ellas encontramos la aprobación previa a la dispensación, la aprobación diferida y la aprobación en función de una solicitud por escrito o informatizada específica.
- No restrictivas o no impositivas de ayuda a la prescripción: aquellas en las que no se limita la intervención del clínico. Se consideran las más importantes por su mejor aceptación por parte de los profesionales y su eficacia a largo plazo. Destacan las guías de tratamiento y profilaxis antimicrobiana, las auditorías de optimización del uso de antibióticos (auditorías prospectivas) y la posibilidad de consultar a expertos.

El PROA ha establecido una lista de prioridades para la mejora de los siguientes fármacos: carbapenemas, anti-Pseudomonas, anti-*Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (anti-SARM), quinolonas y antifúngicos, por ser de mayor impacto ecológico en el desarrollo de resistencias y su elevado volumen de prescripción (21). Las tendencias de mejora son:

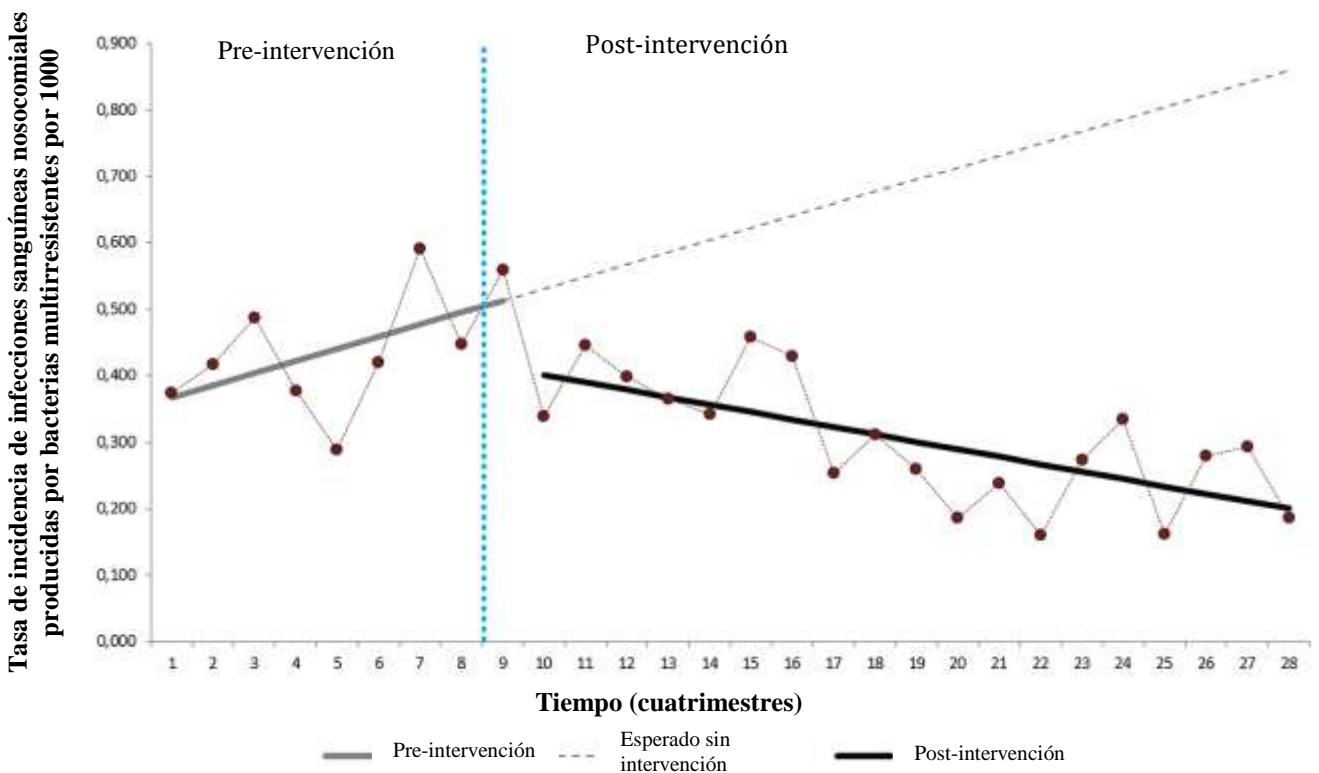
- Priorización del uso de antibióticos de espectro reducido frente a otros de mayor espectro.
- Aumento del uso de amoxicilina frente a su combinación con clavulánico que, al ser de amplio espectro, debe reservarse para infecciones producidas por microorganismos productores de  $\beta$ -lactamasas como *S. aureus*, *E. coli* o *H. influenzae*.
- Aumento del uso de penicilinas sensibles a  $\beta$ -lactamasas, ya que tienen menor impacto sobre la flora y, por tanto, disminuyen la selección de cepas resistentes.
- Disminución del uso relativo de macrólidos, ya que no son antibióticos de primera línea en Atención Primaria y dado los altos niveles de resistencias de *S. pneumoniae* a estos antibióticos.
- Disminución del uso de fluoroquinolonas que deberían restringirse a indicaciones bien definidas, a pacientes con determinadas características y como tratamientos de segunda línea tras el fallo terapéutico con otros antibióticos de menor espectro, dados los altos niveles de resistencias de *E. coli* a estos antibióticos.
- Disminución del uso de cefalosporinas de tercera generación ya que son consideradas de ámbito hospitalario, dado su gran espectro de acción, y deben ser reservadas para usos muy justificados en Atención Primaria puesto que se asocian con un incremento de las resistencias.

En un estudio prospectivo en el que se investigó la efectividad de un Programa de Optimización de Antibióticos (PROA) a nivel hospitalario basado en intervenciones no restrictivas tras un periodo de 5 años (2011-2015) se observó que la media consumo de antibióticos se redujo en un 23,21% (1008 a 774 DDDs por 1000 estancias), lo que implica un cambio muy significativo respecto a la tendencia pre-intervención (32, 33) (**Fig. 4**).



**Fig. 4. Cambios en el consumo de antibióticos (antibacterianos de uso sistémico) en DDDs/1000 estancias (32).**

Además, se observó una reducción de un 71% en el número de candidemias e infecciones sanguíneas nosocomiales producidas por los cinco microorganismos más prevalentes (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus*) (32) (Fig. 5).



**Fig. 5. Incidencia de infecciones sanguíneas nosocomiales producidas por bacterias multirresistentes por 1000 estancias (32).**

En otro estudio que investigó la efectividad de un PROA basado tanto en medidas restrictivas (preautorización) como no restrictivas (auditorías prospectivas) en un hospital terciario griego tras un año de su implantación (2015-2016) se observó que el consumo total de antibióticos se redujo un 16,7%. La reducción más significativa se observó en colistina (18,4%), carbapenémicos (9,4%), quinolonas (23,4%) y tigeciclina (30,0%). Los únicos antibacterianos en los que se observó un aumento del consumo tras la implantación del programa fueron las cefalosporinas de tercera y cuarta generación. Además, se observó una reducción del número de infecciones por *Enterococos* resistentes a vancomicina (VRE) del 4,3%, *K. pneumoniae* resistente a colistina del 9,8% y *A. baumannii* resistente a colistina del 5,7% (34).

En un estudio más reciente en el que se comparó el consumo de antimicrobianos, la estancia media y la mortalidad total, así como las principales infecciones en la unidad, antes y tras dos años de implantación de un PROA a nivel hospitalario basado en intervenciones no restrictivas (auditorías prospectivas), se observó una reducción en el consumo de antimicrobianos de 31,3 a 17,6 DDD por 100 estancias (56,23%). También se redujo el coste medio por ingreso en antimicrobianos de 161,4 a 123,3 euros (23,6%) entre ambos periodos. Los grupos terapéuticos con mayor número de modificaciones y, por tanto, con una reducción significativa de su consumo fueron los carbapenémicos (52,1%), seguidos de linezolid (20,9%) y de los antifúngicos (10,3%). Además, se observó un aumento en el uso de ertapenem frente a otros carbapenémicos con actividad anti-pseudomónica como meropenem e imipenem debido a que no produce un aumento de resistencias. Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas en la tasa de infección por bacterias multirresistentes (1,75 vs. 1,69/1000 ingresos) (35).

El meta-análisis llevado a cabo por *Cochrane*, cuyo objetivo consiste en estimar la efectividad y la seguridad de la implantación del PROA e investigar el efecto de los dos tipos de intervención (restrictiva y no restrictiva), en el que se incluyeron un total de 221 [58 ensayos controlados aleatorios (ECA) y 163 estudios no aleatorios (ENA)], se describió una reducción de las infecciones por bacterias resistentes, además se encontraron pruebas de confiabilidad alta de que las intervenciones son efectivas para aumentar el cumplimiento de la política de antibióticos y reducir la duración del tratamiento de los mismos (36).

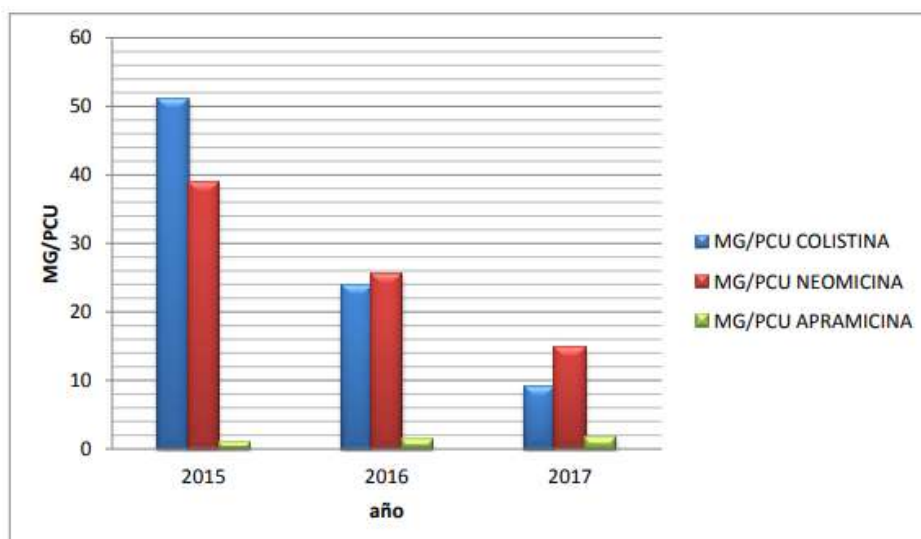
De acuerdo con los resultados obtenidos en los diferentes estudios y revisiones, se concluye que la implantación de un programa PROA a nivel hospitalario no sólo consigue reducir el consumo de antimicrobianos sin afectar negativamente a la estancia media ni a la mortalidad de los pacientes ingresados, sino que, además, disminuye las infecciones por microorganismos multirresistentes. Cabe destacar, por tanto, que una adecuada elección del antibiótico ayuda a reducir el problema de la aparición de resistencias. No obstante, la evidencia descrita sobre la reducción de las resistencias bacterianas con estos programas es aún limitada. A pesar de todos estos estudios, la AEMPS no ha publicado ningún informe de resultados del PROA en hospitales de los últimos 5 años.

Por otro lado, en Atención Primaria, el consumo global de antibióticos en 2016 se estimó en 33,12 DHD. El aumento del consumo se corresponde con  $\beta$ -lactámicos (64,07%), macrólidos (10,47%) y quinolonas (10,54%). Se ha observado que existe un incremento del 8,8% en el consumo entre los años 2012-2016; aunque recientemente se ha observado una disminución del 2,7% en 2016 en comparación con el año anterior, la cual continuó disminuyendo en 2017 según los datos de consumo de dicho año (28). Sin embargo, existen menos iniciativas en cuanto al PROA en Atención Primaria y, aunque su eficacia está demostrada en la mejora de la adecuación del uso de antibióticos, así como en la reducción de resistencias a los mismos, las medidas se limitan a la educación, orientación y sensibilización de los profesionales y pacientes (7, 28).

En España, el 72% de los hospitales lleva a cabo alguna iniciativa respecto a la optimización del uso de antibióticos y sólo en el 40% de los casos estas medidas están reconocidas como actividades PROA por el hospital. A pesar de ello, la implementación de PROA en España es desigual, heterogénea y se circunscribe sobre todo a hospitales (28).

#### 4.2.2. Programa REDUCE

A nivel veterinario, el **Programa REDUCE** es un proyecto implementado por la AEMPS en 2016 como parte del PRAN que tiene como objetivo reducir el consumo de colistina (a 5 mg/PCU en 3 años, siendo deseable llegar a 1 mg/PCU) y controlar el consumo alternativo de neomicina y/o apramicina. PCU (Unidad de Corrección de la Población) se corresponde con el censo total de animales productores de alimentos durante el año del informe, multiplicado por el peso estimado a la hora del tratamiento de cada especie. Desde entonces, el 70% de las empresas productoras de porcino se han unido a este programa, lo que representa más del 70% de la producción porcina de España. Se puede observar que el consumo de colistina ha disminuido de 51,09 mg/PCU en 2015 a 9 mg/PCU en 2017, lo que se traduce en una reducción del consumo del 82,37 % (28, 29) (**Fig. 6**).



**Fig. 6.** Evolución del consumo de colistina, neomicina y apramicina en animales en mg/PCU (28).

## 5. CONCLUSIONES

- 1) En los últimos años se ha producido un gran aumento de las resistencias bacterianas, motivado por el uso generalizado de los mismos, una prescripción inadecuada, el aumento de los movimientos migratorios y la escasa investigación en el desarrollo de nuevos fármacos.
- 2) Distintos organismos (OMS, EMA, AEMPS) han desarrollado programas estratégicos para el uso prudente de antibióticos (“One Health”, PRAN, PROA, Programa REDUCE) para reducir el consumo de los mismos y, por tanto, la prevalencia de infecciones por bacterias multirresistentes.
- 3) En conjunto, los Programas de Optimización del Uso de Antibióticos (PROA) a nivel hospitalario han permitido una reducción significativa en el consumo de antibióticos, en particular, carbapenemas, polimixinas (colistina) y quinolonas, y en el número de infecciones por microorganismos multirresistentes.



## 6. BIBLIOGRAFÍA

1. O'Neill J. Review on Antimicrobial Resistance. Antimicrobial resistance: tackling a crisis for the health and wealth of nations. HM Government, London; 2014.
2. Michael CA, Dominey-Howes D, Labbate M. The antimicrobial resistance crisis: causes, consequences, and management. *Front public health*. 2014; 2: 145. doi: 10.3389/fpubh.2014.00145.
3. Ventola, C. Lee. The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats. *Pharmacy and Therapeutics*. 2015; 40 (4): 277-283.
4. Alós, Juan-Ignacio. Resistencia bacteriana a los antibióticos: una crisis global. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015; 33 (10): 692-699.
5. OMS. Antimicrobial Resistance: GlobalReport on Surveillance. 2014. <https://www.who.int/drugresistance/documents/surveillancereport/en/>
6. Naylor NR, Atun R, Zhu N, Kulasabanathan K, Silva S, Chatterjee A, Knight GM, Robotham JV. Estimating the burden of antimicrobial resistance: a systematic literature review. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2018; 7: 58. doi: 10.1186/s13756-018-0336-y.
7. AEMPS. Informe Anual 2016-2017 del Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos (PRAN). 2018. [http://www.resistenciaantibioticos.es/es/system/files/field/files/informe\\_anual\\_pran\\_2016-2017.pdf?file=1&type=node&id=441&force=0](http://www.resistenciaantibioticos.es/es/system/files/field/files/informe_anual_pran_2016-2017.pdf?file=1&type=node&id=441&force=0)
8. Cassini A, Hogberg LD, Plachouras D, et al. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *Lancet Infect Dis*. 2019; 19 (1): 56-66.
9. Renwick MJ, Brogan DM, Mossialos E. A systematic review and critical assessment of incentive strategies for discovery and development of novel antibiotics. *J Antibiot*. 2016; 69 (2): 73-88.
10. Outterson K, Powers JH, Daniel GW, McClellan MB. Repairing the broken market for antibiotic innovation. *Health Aff* . 2015; 34 (2): 277-285.
11. Spellberg B. The future of antibiotics. *Crit Care*. 2014; 18 (3): 228.
12. OMS. Plan de Acción Mundial sobre la resistencia a los antimicrobianos. 2016. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255204/9789243509761-spa.pdf;jsessionid=6E1A989024AD700C57B17749A1733193?sequence=1>
13. Van Boeckel TP, Gandra S, Ashok A, Caudron Q, Grenfell BT, Levin SA, Laxminarayan R. Global antibiotic consumption 2000 to 2010: an analysis of national pharmaceutical sales data. *Lancet Infect Dis*. 2014; 14 (8): 742-750.
14. Willey J, Sherwood L, Woolverton C, Prescott L. Quimioterapia antimicrobiana. *En: Microbiología de Prescott, Harley y Klein* (Álvarez M, Sánchez C, Eds). 7ª Ed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana de España, S.L.; 2009. 835-858.
15. Beatriz Mirelis, Ferran Navarro, Nieves Larrosa. Resistencia natural y adquirida de los microorganismos. *En: Microbiología y parasitología médicas* (G. Prats Ed). 1ª Ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana, D.L.; 2012. 399-411.
16. Holmes AH, Moore LS, Sundsfjord A, Steinbakk M, Regmi S, Karkey A, Guerin PJ, Piddock LJ. Understanding the mechanisms and drivers of antimicrobial resistance. *Lancet*. 2015; 387 (10014): 176-187.

17. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). ECDC country visit to Spain to discuss antimicrobial resistance issues. 2016.  
<https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/AMR-country-visit-Spain.pdf>
18. AEMPS. Plan estratégico y de acción para reducir el riesgo de selección y diseminación de la resistencia a los antibióticos. 2014.  
<https://www.aemps.gob.es/publicaciones/publica/plan-estrategico-antibioticos/v2/docs/plan-estrategico-antimicrobianos-AEMPS.pdf>
19. ECDC. Antimicrobial consumption. Annual epidemiological report 2017. Stockholm: ECDC; 2018. <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/ESAC-NET-reportAER-2017-updated.pdf>
20. European Medicines Agency (EMA). Sales of veterinary antimicrobial agents in 30 European countries in 2016. Trends from 2010 to 2016. Eighth ESVAC report. 2018. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/sales-veterinary-antimicrobial-agents-30-european-countries-2016-trends-2010-2016-eighth-esvac\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/sales-veterinary-antimicrobial-agents-30-european-countries-2016-trends-2010-2016-eighth-esvac_en.pdf)
21. AEMPS. Programa de optimización de uso de antibióticos (PROA). 2017. [http://www.resistenciaantibioticos.es/es/system/files/field/files/programas\\_de\\_optimizacion\\_de\\_uso\\_de\\_antibioticos\\_proa.pdf?file=1&type=node&id=363&force=0](http://www.resistenciaantibioticos.es/es/system/files/field/files/programas_de_optimizacion_de_uso_de_antibioticos_proa.pdf?file=1&type=node&id=363&force=0)
22. O'Neill J. Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations. HM Government, London; 2016.
23. Schwartz KL, Morris SK. Travel and the Spread of Drug-Resistant Bacteria. *Curr Infect Dis Rep*. 2018; 20 (9): 29.
24. ECDC. CVMP. ECDC, EFSA and EMA Joint Scientific Opinion on a list of outcome indicators as regards surveillance of antimicrobial resistance and antimicrobial consumption in humans and food-producing animals. *EFSA J*. 2017; 15 (10): 5017, 70 pp. <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2017.5017>
25. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe. Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) 2017. Stockholm: ECDC; 2018. <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/EARS-Net-report-2017-update-jan-2019.pdf>
26. European Commission. A European One Health Action Plan Against Antimicrobial Resistance (AMR). 2017. [https://ec.europa.eu/health/amr/sites/amr/files/amr\\_action\\_plan\\_2017\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/amr/sites/amr/files/amr_action_plan_2017_en.pdf)
27. AEMPS. Nota informativa. 2018. [https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/laAEMPS/2018/docs/NI-AEMPS\\_10-2018-consumo-total-antibioticos.pdf](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/laAEMPS/2018/docs/NI-AEMPS_10-2018-consumo-total-antibioticos.pdf)
28. AEMPS. PRAN. Informe JIACRA España. Primer análisis integrado del consumo de antibióticos y su relación con la aparición de resistencia. 2018. [http://www.resistenciaantibioticos.es/es/system/files/field/files/informe\\_jiacra-espana.pdf?file=1&type=node&id=410&force=0](http://www.resistenciaantibioticos.es/es/system/files/field/files/informe_jiacra-espana.pdf?file=1&type=node&id=410&force=0)
29. AEMPS. PRAN. Primer informe programa reduce colistina. 2017. [http://www.resistenciaantibioticos.es/es/system/files/content\\_images/primer\\_informe\\_programa\\_reduce\\_colistina.pdf](http://www.resistenciaantibioticos.es/es/system/files/content_images/primer_informe_programa_reduce_colistina.pdf)

30. AEMPS. Plan Resistencia a Antibióticos. Mapas de consumo en hospitales. 2019. <http://resistenciaantibioticos.es/es/profesionales/vigilancia/mapas-de-consumo/consumos-antibioticos-en-hospitales>

31. Rodríguez-Baño J, Paño-Pardo JR, Alvarez-Rocha L, Asensio Á, Calbo E, Cercenado E, Cisneros JM, Cobo J, Delgado O, Garnacho-Montero J, Grau S, Horcajada JP, Hornero A, Murillas-Angoiti J, Oliver A, Padilla B, Pasquau J, Pujol M, Ruiz-Garbajosa P, San Juan R, Sierra R; GEIH-SEIMC; SEFH; SEMPSPH. Programas de Optimización de Uso de Antimicrobianos (PROA) en hospitales españoles: documento de consenso GEIH-SEIMC, SEFH y SEMPSPH. *Farm Hosp*. 2012; 36 (1): 33.e1-30. doi: 10.1016/j.farma.2011.10.001.

32. Molina J, Peñalva G, Gil-Navarro MV, Praena J, Lepe JA, Pérez-Moreno MA, Ferrándiz C, Aldabó T, Aguilar M, Olbrich P, Jiménez-Mejías ME, Gascón ML, Amaya-Villar R, Neth O, Rodríguez-Hernández MJ, Gutiérrez-Pizarra A, Garnacho-Montero J, Montero C, Cano J, Palomino J, Valencia R, Álvarez R, Cordero E, Herrero M, Cisneros JM; PRIOAM team. Long-term impact of an educational antimicrobial stewardship program on hospital-acquired candidemia and multidrug-resistant bloodstream infections: a quasi-experimental study of interrupted times-series analysis. *Clin Infect Dis*. 2017; 65 (12): 1992-1999.

33. Cisneros JM, Neth O, Gil-Navarro MV, Lepe JA, Jiménez-Parrilla F, Cordero E, Rodríguez-Hernández MJ, Amaya-Villar R, Gutiérrez-Pizarra A, García-Cabrera E, Molina J; PRIOAM team. Global impact of an educational antimicrobial stewardship programme on prescribing practice in a tertiary hospital centre. *Clin Microbiol Infect*. 2014; 20 (1): 82-88.

34. Chrysou K, Zarkotou O, Kalofolia S, Papagiannakopoulou P, Chrysos G, Themeli-Digalaki K, Tsakris A, Pournaras S. First-year results of an antibiotic stewardship program in a Greek tertiary care hospital. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2018; 37 (2): 333-337.

35. Ruiz J, Salavert M, Ramírez P, Montero M, Castro I, González E, Romá E, Poveda JL. Implantación de un programa de optimización y uso racional de antimicrobianos en un modelo de área clínica médica. *Rev Esp Quimioter*. 2018; 31 (5): 419-426.

36. Davey P, Marwick CA, Scott CL, Charani E, McNeil K, Brown E, Gould IM, Ramsay CR, Michie S. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; (4): CD003543.