

Sara Malo¹
María José Rabanaque¹
Lars Bjerrum²

Cumplimiento de las recomendaciones internacionales en la lucha contra las resistencias bacterianas- Diferencias relevantes entre el consumo ambulatorio en España y Dinamarca

¹Departamento de Microbiología, Medicina Preventiva y Salud Pública. Universidad de Zaragoza

²Section and Research Unit of General Practice, Department of Public Health. University of Copenhagen

RESUMEN

Introducción. El aumento de la resistencia a antibióticos representa una amenaza para la salud pública al poner en riesgo el tratamiento futuro de las infecciones bacterianas. Este estudio tiene como objetivo describir el cumplimiento de las recomendaciones del Advisory Group on Integrated Surveillance of Antimicrobial Resistance (AGISAR) de la Organización Mundial de la Salud (OMS), en España y Dinamarca, en cuanto al uso ambulatorio de Critically Important Antimicrobials (CIA), así como analizar la relación entre éste y las resistencias bacterianas a ellos.

Material y métodos. Los sistemas Antimicrobial consumption interactive database (ESAC-Net) y Antimicrobial resistance interactive database (EARS-Net) aportaron el consumo ambulatorio (2010-2013) de los CIA (fluoroquinolonas, macrólidos y cefalosporinas de 3ª y 4ª generación) y los porcentajes de aislamientos de los principales patógenos causantes de serias infecciones, resistentes a estos agentes, en ambos países.

Resultados. En España, el uso de cefalosporinas y fluoroquinolonas, así como los porcentajes de bacterias resistentes a estos antibióticos son elevados, y superiores a los recogidos en Dinamarca. Aunque el consumo de macrólidos en ambos países es similar, la proporción de *Streptococcus pneumoniae* resistente a macrólidos es mayor en España.

Conclusión. La elevada utilización de agentes CIA en atención primaria en España se aleja de las recomendaciones de la OMS de limitar su uso. Además tiene como consecuencia unas elevadas tasas de resistencias bacterianas, que son más moderadas en Dinamarca.

Palabras clave: Antibióticos, agentes CIA, comparación internacional, resistencias bacterianas, cumplimiento de recomendaciones

Adherence to international recommendations in the fight against antimicrobial resistance- Substantial difference between outpatient consumption in Spain and Denmark

ABSTRACT

Introduction. Increasing antibiotic resistance represents a major public health threat that jeopardises the future treatment of bacterial infections. This study aims to describe the adherence to recommendations proposed by the World Health Organization (WHO) Advisory Group on Integrated Surveillance of Antimicrobial Resistance (AGISAR), in Spain and Denmark, and to analyse the relation between the outpatient use of Critically Important Antimicrobials (CIA) and the bacterial resistance rates to these agents.

Material and methods. The Antimicrobial consumption interactive database (ESAC-Net) and Antimicrobial resistance interactive database (EARS-Net) provided data on outpatient use (2010-2013) of CIA (fluoroquinolones, macrolides, and 3rd and 4th generation cephalosporins) and the percentages of isolates of the main pathogens causing serious infections, resistant to these agents.

Results. The use of cephalosporins and fluoroquinolones, as well as the percentage of bacteria resistant, is higher in Spain than in Denmark. Although consumption of macrolides in both countries is similar, the proportion of *Streptococcus pneumoniae* resistant to macrolides is significantly higher in Spain.

Conclusion. The high outpatient consumption of CIA agents in Spain deviates substantially from the WHO recommendations. Moreover, it has the effect of elevated rates of antimicrobial resistance, that are lower in Denmark.

Keywords: Antibiotics, CIA agents, international comparison, bacterial resistance, compliance with recommendations

Correspondencia:
Sara Malo
Departamento de Microbiología, Medicina Preventiva y Salud Pública,
Facultad de Medicina, Universidad de Zaragoza,
Domingo Miral s/n 50009 Zaragoza
Tel: (+34) 976 761 761
E-mail: smalo@unizar.es

INTRODUCCIÓN

Según la OMS, la era post-antibiótica es una posibilidad real en el siglo XXI¹. Ante la elevada prevalencia de bacterias resistentes a antibióticos y la falta de desarrollo de agentes con nuevos mecanismos de acción, es necesario proteger la eficacia de los antibióticos de los que disponemos². En este sentido se han desarrollado numerosas actuaciones orientadas a los diversos ámbitos en los que se utilizan estos fármacos. Entre otras, en el año 2008 se creó el World Health Organization (WHO) Advisory Group on Integrated Surveillance of Antimicrobial Resistance (AGISAR), formado por 30 expertos internacionales que definieron una lista de agentes Critically Important Antimicrobials (CIA) for Human Medicine³, compuesta por tres grupos de antimicrobianos: macrólidos, fluoroquinolonas y cefalosporinas de 3ª y 4ª generación. Según el consenso adoptado, estos agentes deben reservarse al tratamiento de enfermedades graves en humanos, especialmente en atención primaria, donde se consumen la mayor parte de los antibióticos².

El objetivo de este trabajo es describir el cumplimiento de las recomendaciones de AGISAR, valorando la utilización de agentes CIA en atención primaria, y analizando las tasas de resistencia de los microorganismos más relevantes para la salud pública a dichos agentes. Se comparan los datos correspondientes a España y Dinamarca, países con entornos y hábitos distintos, y que han mostrado diferentes patrones de uso de antibióticos⁴.

MATERIAL Y MÉTODOS

La información sobre consumo de antibióticos en atención primaria y sobre resistencias bacterianas, en España y Dinamarca, durante 2010-2013, fue obtenida de las bases European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network (ESAC-Net)⁵ y Antimicrobial resistance interactive database (EARS-Net)⁶.

Los datos de utilización total de antibióticos (código Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) J01) son anualmente recogidos por cada país y remitidos al European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). En el caso de España, el consumo ambulatorio declarado incluye todos los antibióticos reembolsados a cargo del Sistema Nacional de Salud, pero no los prescritos en recetas privadas o a cargo de mutuas, ni los obtenidos en oficinas de farmacia sin prescripción médica. En Dinamarca, el consumo reportado para atención primaria comprende los antibióticos vendidos en este ámbito, siendo prácticamente todos prescritos por un médico. La utilización de antibióticos es medida a través del número de Dosis Diaria Definida (DDD)/1.000 Habitantes/Día (DHD), según la metodología ATC/DDD, versión 2013⁷. Se obtuvo el número de DHD, utilizadas en los dos países, de los tres grupos de agentes CIA: cefalosporinas de 3ª y 4ª generación (J01DD y J01DE), fluoroquinolonas (J01MA) y macrólidos (J01FA).

En relación a las cifras de bacterias resistentes a antibióticos, el Instituto de Salud Carlos III en España, y el Danish Study Group for Antimicrobial Resistance Surveillance (DANRES) en Dinamarca, aportan al ECDC los datos recogidos en aproximadamente 40 laboratorios en España, y 13 en Dinamarca, sobre susceptibilidad antimicrobiana de patógenos aislados en pacientes hospitalarios con infecciones invasivas. Los resultados de los test de susceptibilidad son validados según protocolos estándar, permitiendo la comparabilidad entre países. Los datos presentados por EARS-Net corresponden a patógenos causantes de serias infecciones, para las que existen escasas opciones terapéuticas. Se obtuvieron los porcentajes de aislamientos de *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Klebsiella pneumoniae* resistentes a los agentes CIA con los que frecuentemente se tratan las infecciones provocadas por estos microorganismos.

Se analiza la posible relación existente entre la evolución de utilización de cada subgrupo de CIA y la del porcentaje de

Tabla 1 Utilización* de Critically Important Antimicrobials (cefalosporinas de 3ª y 4ª generación, fluoroquinolonas y macrólidos) y porcentaje de microorganismos aislados resistentes a estos grupos terapéuticos, en España y Dinamarca (2010-2013).

Año	Cefalosporinas 3ª y 4ª generación						Fluoroquinolonas						Macrólidos					
	DHD		% <i>E. coli</i> resistentes		% <i>K. pneumoniae</i> resistentes		DHD		% <i>E. coli</i> resistentes		% <i>P. aeruginosa</i> resistentes		% <i>K. pneumoniae</i> resistentes		DHD		% <i>S. pneumoniae</i> resistentes	
	Esp	Dk	Esp	Dk	Esp	Dk	Esp	Dk	Esp	Dk	Esp	Dk	Esp	Dk	Esp	Dk	Esp	Dk
2010	0,5	0,0	12,1	7,6	10,2	10,6	2,5	0,5	32,8	13,7	24,8	6,1	13,6	11,3	1,9	2,3	26,7	4,2
2011	0,5	0,0	12,0	8,5	13,4	11,1	2,5	0,6	34,5	14,1	24,2	6,9	17	11,6	2,0	2,6	24,8	5,1
2012	0,5	0,0	13,5	7,9	16,7	10,5	2,6	0,6	33,9	14,1	21,0	4,1	16,5	8,8	1,9	2,2	26,4	6,0
2013	0,5	0,0	13,3	8,1	19,8	11,5	2,8	0,5	34,9	12,4	22,7	3,2	21,8	8,9	2,1	1,8	25,7	4,8

*Medida en DDD/1.000 Habitantes/Día (DHD).

España: Esp; Dinamarca: Dk.

Fuentes: ESAC-Net⁵ y EARS-Net⁶.

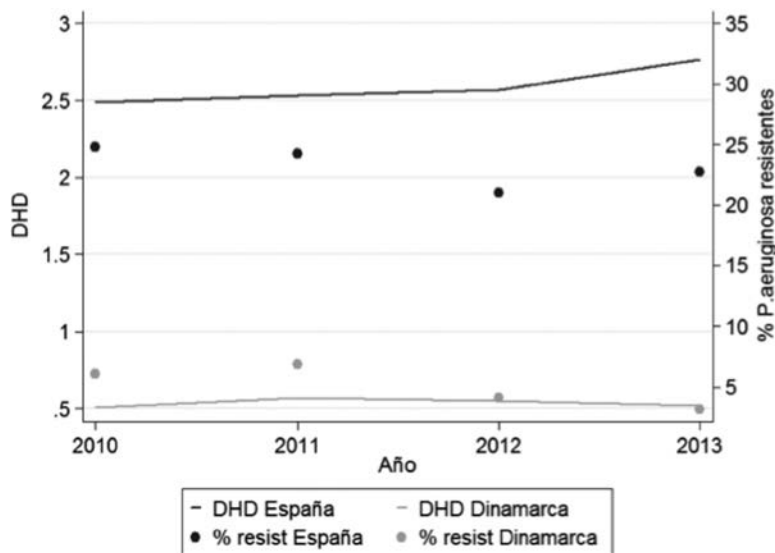


Figura 1 Utilización (número de DHD) de quinolonas y proporción de aislamientos de *P. aeruginosa* resistentes a quinolonas, en España y Dinamarca (2010–2013).

resistencias bacterianas a dicho agente, para los años 2010–2013, en España y Dinamarca.

RESULTADOS

La utilización extrahospitalaria de antibióticos fue en España de 20,3 (2010), 20,9 (2011), 20,9 (2012) y 24,2 DHD (2013), y en Dinamarca de 16,5 (2010), 17,4 (2011), 16,4 (2012) y 16,4 DHD (2013).

A pesar de que el consumo de cefalosporinas de 3ª y 4ª generación en España se mantiene estable durante el periodo estudiado, la proporción de *K. pneumoniae* resistentes a estos antibióticos se duplica. El uso de estas cefalosporinas en atención primaria en Dinamarca es inexistente, y los niveles de resistencias de *E. coli* y *K. pneumoniae* a ellas son bajos, aunque muestran un ligero incremento (tabla 1).

En cuanto al consumo de fluoroquinolonas, éste representa más del 10% del consumo total de antibióticos en España. La presencia de bacterias resistentes a este subgrupo terapéutico es importante, observándose una tercera parte de los aislamientos de *E. coli* y una cuarta parte de *P. aeruginosa* no sensibles. Se aprecia en España, además, un incremento significativo del porcentaje de *K. pneumoniae* resistentes a fluoroquinolonas (del 14 al 22%). En el país danés, la utilización de este subgrupo es menor (3% de las DHD totales), y el porcentaje de gérmenes resistentes aislados es más bajo que en el caso de España, reduciéndose ligeramente (tabla 1). La figura 1 refleja las diferencias entre ambos países en relación a las tasas de utilización de fluoroquinolonas y los porcentajes de *P. aeruginosa* resistentes a estos agentes.

El uso de macrólidos, medido en DHD, es bastante similar en ambos países. Sin embargo, alrededor del 25% de los aislamientos de *S. pneumoniae* en España presentan resistencia a estos antibióticos, mientras que en Dinamarca es en torno a un 5%, en todos los años estudiados (tabla 1).

DISCUSIÓN

Los datos de utilización de antibióticos y de resistencias antimicrobianas correspondientes a los dos países estudiados son obtenidos de grandes sistemas de vigilancia con elevada cobertura nacional. Sin embargo, una parte significativa de los antibióticos utilizados a nivel extrahospitalario en España, que Campos et al.⁸ estiman en un 30%, no se incluyen, lo que infraestimaría el consumo real de España. Otra limitación a considerar, para los datos de ambos países, es el origen hospitalario de las cifras de resistencias antimicrobianas, frente al consumo reportado, que corresponde a atención primaria. No obstante, se sabe que la inadecuada utilización de antibióticos en atención primaria, donde se produce el 90%

del consumo en humanos, está directamente relacionada con la aparición de resistencias en el ámbito hospitalario⁹.

El desarrollo de resistencias a un antibiótico, por parte de un agente bacteriano, es un proceso natural, que se ve acelerado por una exposición continua a éste, como refleja el caso de las fluoroquinolonas y cefalosporinas en España. Asimismo, la similitud estructural entre distintos subgrupos da lugar a resistencias cruzadas, lo que puede justificar la existencia en Dinamarca de *E. coli* y *K. pneumoniae* resistentes a cefalosporinas de 3ª y 4ª generación, semejantes en estructura a las penicilinas. Por otra parte, la importante presencia de *S. pneumoniae* resistente a macrólidos en España, podría explicarse por la elevada frecuencia de prescripción de estas sustancias en el ámbito hospitalario, por su acción antibiótica, inmunomoduladora y procinética.

La utilización extrahospitalaria de agentes CIA representa casi una cuarta parte del volumen total de antibióticos consumido en este ámbito, y no se aprecia una disminución en su uso durante los últimos años. Por ello se considera que estos datos reflejan una práctica prescriptora en España alejada de las recomendaciones de la OMS. Igualmente, la presencia de bacterias resistentes es importante. Por el contrario, los datos recogidos en Dinamarca son radicalmente diferentes. Este país, al igual que otros del norte de Europa, ha mostrado repetidamente un compromiso firme con el uso racional de antibióticos, y ha liderado, durante la última década, numerosas iniciativas de lucha contra las resistencias bacterianas, a nivel europeo o mundial, que parecen no haber impactado en exceso en España. En nuestro país, la venta de antibióticos sin receta en las farmacias o la automedicación por parte de la población son prácticas preocupantemente frecuentes¹⁰. Asimismo se ha

observado un bajo cumplimiento de las recomendaciones contenidas en las guías por parte de los prescriptores^{11,12}, hecho complicado de justificar. En primer lugar porque estos documentos ya han sido diseñados considerando las características particulares de la población a la que van dirigidas (prevalencia de enfermedades infecciosas, que parece no diferir de forma importante entre España y Dinamarca¹³, patrón de resistencias bacterianas, disponibilidad de diferentes presentaciones en el mercado, etc.). Segundo, podría pensarse que el uso de antibióticos CIA o de amplio espectro "fuera de las recomendaciones" es adecuado en pacientes con comorbilidades, complicaciones o recaídas. Sin embargo es difícil creer que estos pacientes sean la mayoría¹³.

Los hallazgos evidencian la necesidad de mejorar la utilización de antibióticos, especialmente de agentes CIA, en España. Para ello, es urgente un cambio de mentalidad y de actuación en nuestro entorno. La pérdida de efectividad de los antibióticos actuales tiene consecuencias graves, como el incremento de fracasos terapéuticos y complicaciones en el paciente infectado, estancias hospitalarias mayores, e importantes costes sanitarios¹. Las recomendaciones, por tanto, deben ser oídas.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses

FINANCIACIÓN

Los autores declaran no haber recibido financiación para la realización de este estudio.

BIBLIOGRAFÍA

- World Health Organization. Antimicrobial resistance: global report on surveillance; 2014. Disponible en: <http://www.who.int/drugresistance/documents/surveillancereport/en/> [consultada 26 Febrero 2015].
- Laxminarayan R, Duse A, Wattal C, Zaidi AK, Wertheim HF, Sumpradit N, et al. Antibiotic resistance—the need for global solutions. *Lancet Infect Dis* 2013;13:1057-98.
- WHO Advisory Group on Integrated Surveillance of Antimicrobial Resistance (AGISAR). Critically Important Antimicrobials for Human Medicine. 2nd Revision; 2009. Disponible en: http://www.who.int/foodsafety/foodborne_disease/CIA_2nd_rev_2009.pdf [consultada 5 Marzo 2015].
- Adriaenssens N, Coenen S, Versporten A, Muller A, Minalu G, Faes C, et al. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): outpatient antibiotic use in Europe (1997-2009). *J Antimicrob Chemother* 2011;66 (Suppl 6):vi3-12.
- European Center for Disease Prevention and Control: European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network (ESAC-Net); 2015. Disponible en: <http://www.ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/ESAC-Net/Pages/index.aspx> [consultada 27 Febrero 2015].
- European Center for Disease Prevention and Control: Antimicrobial resistance interactive database (EARS-Net); 2015. Disponible en: http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial_resistance/database/Pages/database.aspx [consultada 28 febrero 2015].
- WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index 2013. Oslo: World Health Organization; 2013.
- Campos J, Ferech M, Lazaro E, De Abajo F, Oteo J, Stephens P, et al. Surveillance of outpatient antibiotic consumption in Spain according to sales data and reimbursement data. *J Antimicrob Chemother* 2007;60:698-701.
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Plan estratégico y de acción para reducir el riesgo de selección y diseminación de resistencias a los antibióticos; 2014. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/publicaciones/publica/plan-estrategico-antibioticos/v2/docs/plan-estrategico-antimicrobianos-AEMPS.pdf> [consultada 16 Marzo 2015].
- Zapata-Cachafeiro M, Gonzalez-Gonzalez C, Vaquez-Lago JM, Lopez-Vazquez P, Lopez-Duran A, Smyth E, et al. Determinants of antibiotic dispensing without a medical prescription: a cross-sectional study in the north of Spain. *J Antimicrob Chemother* 2014;69:3156-60.
- Llor C, Cots JM, Bjerrum L, Cid M, Guerra G, Arranz X, et al. Prescripción de antibióticos en las infecciones del tracto respiratorio y factores predictores de su utilización. *Aten Primaria* 2010;42:28-35.
- Ramos-Martinez A, Alonso-Moralejo R, Ortega-Mercader P, Sanchez-Romero I, Millan-Santos I, Romero-Pizarro Y. Pronóstico de las infecciones urinarias con tratamiento antibiótico discordante. *Rev Clin Esp* 2010;210:545-9.
- Llor C. ¿Puede mejorar el consumo de antimicrobianos en los pacientes ambulatorios de nuestro país? *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2014;32:409-11.