



Plan Nacional Resistencia Antibióticos

Informe
JIACRA España.
Primer análisis
integrado del
consumo de
antibióticos y
su relación con
la aparición de
resistencia

Línea estratégica I:
Vigilancia



Sanidad
animal



Salud
humana



GOBIERNO
DE ESPAÑA

MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD



agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios

Índice

1. Autores.....	5
2. Introducción.....	6
3. Consumo de antibióticos en personas y animales productores de alimentos	8
3.1. Consumo de antibióticos en salud humana	8
Introducción	8
Descripción del sistema de vigilancia del consumo de antibióticos	9
Acciones para mejorar el sistema español de vigilancia del consumo de antibióticos actual	10
Análisis del consumo de antibióticos en salud humana	11
Selección de antibióticos utilizados para el análisis de la relación entre consumo y resistencia a antibióticos en salud humana y sanidad animal	19
Consumo de cefalosporinas de 3ª y 4ª generación (J01DD + J01DE)	22
Consumo de quinolonas (J01M). Engloba fluoroquinolonas y otras quinolonas.....	24
Consumo de macrólidos (J01FA)	26
Consumo de polimixinas (J01XB)	27
Consumo de tetraciclinas (J01A)	28
Consumo de antibióticos carbapenémicos (J01DH).....	29
3.2. Consumo de antibióticos en sanidad animal.....	31
Introducción	31
Descripción del sistema de vigilancia del consumo de antibióticos	31
Resultados de la vigilancia del total del uso de antibióticos - ESVAC	33
Resultados de la vigilancia del uso de antibióticos por grupos terapéuticos	36
Estratificación del consumo por especies	41
Acciones para mejorar el sistema español de vigilancia del consumo de antibióticos actual en veterinaria	45
3.3. Análisis conjunto del uso de antibióticos en personas y animales.....	48
Consideraciones preliminares	48
Comparación de la evolución del consumo de antibióticos por grupos terapéuticos en sanidad animal y salud humana	53

4. Resistencia a antibióticos en personas y animales productores de alimentos	59
4.1. Consideraciones metodológicas e información incluida	59
Resistencia a antibióticos en <i>E. coli</i> y <i>K. pneumoniae</i> procedentes de personas	59
Resistencia a antibióticos en <i>Salmonella</i> y <i>Campylobacter</i> spp. procedentes de personas	61
Resistencia a antibióticos en <i>Salmonella</i> , <i>Campylobacter</i> y <i>E. coli</i> spp. procedentes de animales	61
4.2. Análisis de la resistencia en aislados de <i>Salmonella</i> spp.	63
Perfiles de resistencias en cepas de <i>Salmonella</i> spp. aisladas de personas	64
Perfiles de resistencias en cepas de <i>Salmonella</i> spp. aisladas de animales	68
4.3. Análisis de la resistencia en aislados de <i>Campylobacter</i> spp.	83
Perfiles de resistencias en cepas de <i>Campylobacter</i> spp. aisladas de personas	83
Perfiles de resistencias en cepas de <i>Campylobacter</i> spp. aisladas de animales	86
4.4. Análisis de la resistencia en aislados de <i>E. coli</i>	95
Perfiles de resistencias en cepas de <i>E. coli</i> y de <i>K. pneumoniae</i> aisladas de personas	95
Perfiles de resistencias en cepas de <i>E. coli</i> aisladas de animales	101
5. Análisis de las relaciones entre consumo y resistencia	115
5.1. Relaciones entre el consumo de antibióticos en salud humana y el perfil de resistencia a los antibióticos en cepas de <i>Salmonella</i> spp. aisladas de personas	115
5.2. Relaciones entre el consumo de antibióticos en sanidad animal y el perfil de resistencia a los antibióticos en cepas de <i>Salmonella</i> spp. aisladas de animales	119
5.3. Relaciones entre el consumo de antibióticos en salud humana y el perfil de resistencia a los antibióticos en cepas de <i>Campylobacter</i> spp. aisladas de personas	126
5.4. Relaciones entre el consumo de antibióticos en sanidad animal y el perfil de resistencia a los antibióticos en cepas de <i>Campylobacter</i> spp. aisladas de animales	129
5.5. Relaciones entre el consumo de antibióticos en salud humana y el perfil de resistencia a los antibióticos en cepas de <i>E. coli</i> y <i>K. pneumoniae</i> aisladas de personas	132
Betalactámicos	132
Cefalosporinas de 3ª y 4ª generación	133
Correlación de la resistencia a cefotaxima en <i>E. coli</i> y el consumo de cefalosporinas de 3ª y 4ª generación	133
Correlación entre la resistencia a cefotaxima en <i>K. pneumoniae</i> y el consumo de cefalosporinas de 3ª y 4ª generación	134

Quinolonas	134
Correlación entre la resistencia a ciprofloxacina en <i>E. coli</i> y el consumo de quinolonas.	135
Correlación entre la resistencia a ciprofloxacino en <i>K. pneumoniae</i> y el consumo de quinolonas.....	135
Polimixinas	136
Antibióticos carbapenémicos.....	136
Correlación de la resistencia a imipenem en <i>K. pneumoniae</i> con el consumo de antibióticos carbapenémicos	136
Análisis del impacto del aumento de la resistencia a una familia de antibióticos sobre el consumo de familias de antibióticos alternativas.....	137
Correlación de la resistencia a cefotaxima en <i>K. pneumoniae</i> con el consumo de antibióticos carbapenémicos	137
Correlación de la resistencia a imipenem en <i>K. pneumoniae</i> con el consumo de colistina	138
5.6. Relaciones entre el consumo de antibióticos en sanidad animal y el perfil de resistencia a los antibióticos en cepas de <i>E. coli</i> aisladas de animales	139
5.7. Relaciones globales entre el consumo de antibióticos y el perfil de resistencia a los antibióticos.....	143
6. Relaciones entre resistencias de cepas aisladas de animales y de personas	147
7. Discusión general	149
7.1 Consumo de antibióticos	149
7.2 Selección de bacterias incluidas en el estudio.....	152
7.3 Cefalosporinas de 3ª y 4ª generación	153
7.4 Fluoroquinolonas y otras quinolonas.....	154
7.5 Polimixinas.....	155
7.6 Macrólidos	156
7.7 Tetraciclinas	156
7.8 Betalactámicos	157
7.9 Carbapenémicos.....	158
7.10 Coselección	159
8. Conclusiones generales.....	160
9. Abreviaturas.....	162
10. Referencias bibliográficas	164

1. Autores

Por orden alfabético:

Mayte Alonso Herreras
*Agencia Española de Medicamentos y
Productos Sanitarios (AEMPS)*

Belén Aracil García
*Centro Nacional de Microbiología
(CNM)*

Ignacio Badiola Saiz
*Institut de recerca i tecnologia
agroalimentàries. Centre de Recerca en
Sanitat Animal (CReSA)*

José Campos Marqués
*Centro Nacional de Microbiología
(CNM)*

Manuel Durán Ferrer
*Laboratorio Central de Veterinaria -
Algete (MAPAMA)*

Cristina de Frutos Escobar
*Laboratorio Central de Veterinaria -
Algete (MAPAMA)*

Laura Herrera León
*Centro Nacional de Microbiología
(CNM)*

Silvia Herrera León
*Centro Nacional de Microbiología
(CNM)*

Antonio López Navas
*Agencia Española de Medicamentos y
Productos Sanitarios (AEMPS)*

Emma Martín Denia
*Agencia Española de Consumo,
Seguridad alimentaria y Nutrición
(AECOSAN)*

Lourdes Migura García
*Institut de recerca i tecnologia
agroalimentàries. Centre de Recerca en
Sanitat Animal (CReSA)*

Miguel Ángel Moreno Romo
*Centro de Vigilancia Sanitaria
Veterinaria (VISAVET- UCM)*

Beatriz Muñoz Hurtado
*Dirección General de Sanidad de la
Producción Agraria (MAPAMA)*

Cristina Muñoz Madero
*Agencia Española de Medicamentos y
Productos Sanitarios (AEMPS)*

Jesús Oteo Iglesias
*Centro Nacional de Microbiología
(CNM)*

Eduardo Padilla León
Laboratori de Referència de Catalunya

Sara Sacristán Álvarez
*Agencia Española de Medicamentos y
Productos Sanitarios (AEMPS)*

José Luis Sáez Llorente
*Dirección General de Sanidad de la
Producción Agraria (MAPAMA)*

Fecha de elaboración: mayo 2018

2. Introducción

En el año 2015 y por requerimiento de la Comisión Europea (CE), el Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades (ECDC), la Autoridad Europea para la Seguridad Alimentaria (EFSA) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) publicaron el primer informe interinstitucional sobre el análisis del consumo de antibióticos y las resistencias en bacterias patógenas en salud humana y sanidad animal.

Este requerimiento surgió de la Comunicación de la CE al Parlamento del 15 de noviembre de 2011, en la que se estableció un Plan de Acción sobre Resistencia a los Antibióticos, y de las Conclusiones del Consejo de la Unión Europea (UE) del 29 de mayo de 2012 sobre el impacto de la resistencia, en las que se establecían directrices para el abordaje conjunto de este problema, desde la salud humana y la sanidad animal.

Este primer informe JIACRA¹ (*Joint Inter-agency Antimicrobial Consumption and Resistance Analysis*) incluyó por primera vez un análisis integrado de las posibles relaciones entre el consumo de antibióticos y la aparición de resistencia en bacterias patógenas en los ámbitos de salud humana y sanidad animal. En el año 2017 se publicó un segundo informe JIACRA² que utilizaba enfoques metodológicos mejorados para el análisis de los datos.

En las Conclusiones del Consejo de la UE del 29 de mayo de 2012 se exhorta a los Estados miembros a desarrollar e implementar estrategias o planes de acción para contener el desarrollo de la resistencia a los antibióticos con una perspectiva conjunta, humana y veterinaria (enfoque *One Health*), que asegure su eficacia.

En España, este requerimiento se formalizó con la creación en marzo de 2014 del Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos (PRAN), bajo la coordinación de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) y con la participación de numerosas instituciones públicas y sociedades científicas.

Desde entonces, el PRAN ha organizado y coordinado diferentes grupos de trabajo encaminados a mejorar los sistemas de vigilancia del consumo de antibióticos y la resistencia a los mismos, tanto en el ámbito de la salud humana como en el de la sanidad animal. Los avances conseguidos hasta la fecha han permitido conocer de una forma más detallada y amplia los datos de consumo y resistencia en ambos sectores y, por tanto, han posibilitado la realización del primer informe JIACRA en España.

El objetivo de este informe es contribuir al conocimiento de la problemática de la resistencia a los antibióticos desde un enfoque *One Health* mediante el análisis de la información proveniente de los sistemas de vigilancia del consumo y de la resistencia, así como promover la adopción de medidas dirigidas a la optimización del consumo de antibióticos y a la contención del aumento de la resistencia a los mismos.

Atendiendo a este objetivo, el informe JIACRA España integra por primera vez los datos de consumo y resistencia a los antibióticos con un análisis conjunto de las posibles asociaciones entre el consumo y la ocurrencia de resistencia a los antibióticos en salud humana y sanidad animal.

3. Consumo de antibióticos en personas y animales productores de alimentos

3.1. Consumo de antibióticos en salud humana

Introducción

La vigilancia del consumo de los antibióticos es un pilar fundamental en la lucha frente a la resistencia, ya que permite conocer de manera cuantitativa y cualitativa tanto los hábitos de prescripción como los comportamientos relacionados con el consumo de los antibióticos. De este modo, la existencia de sistemas de vigilancia bien diseñados puede aportar los datos e instrumentos necesarios para fundamentar las decisiones terapéuticas, así como evaluar las consecuencias del uso indebido de los antibióticos en la salud pública y el impacto de las intervenciones de contención de la resistencia.

Idealmente, para que un sistema de vigilancia sea eficaz evaluando el consumo de antibióticos para la optimización de su uso debería:

1. proveerse de una fuente de datos fiable y representativa del consumo real de antibióticos;
2. permitir el análisis de datos de forma desagregada por ámbitos sanitarios con necesidades de consumo diferenciada (Atención Primaria y hospitalaria);
3. permitir el análisis de datos por grupos de edad y por tipo de infección;
4. utilizar los indicadores cuantitativos de consumo más apropiados para permitir el mejor análisis de la información y la comparación de datos;
5. desarrollar indicadores cualitativos de consumo de antibióticos que permitan la evaluación de la calidad de prescripción.

Al constituir la resistencia a los antibióticos un problema de carácter global, los sistemas de vigilancia del consumo de antibióticos deben trascender el ámbito nacional, y por tanto, integrarse en otros, más amplios, que permitan un análisis comparativo en el ámbito internacional.

Descripción del sistema de vigilancia del consumo de antibióticos

El ECDC es la agencia europea responsable de coordinar la vigilancia del consumo de antibióticos en todos los países miembros de la UE a través de la red *European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network* (ESAC-Net). Para ello, cada uno de los Estados miembros reporta sus datos de consumo de antibióticos a la base de datos del Sistema Epidemiológico de Vigilancia (TESSy). El ECDC elabora anualmente un análisis de las tendencias del consumo de antibióticos que permite la comparación de datos entre todos los países europeos.

Los datos de consumo de antibióticos aportados a TESSy son previamente agrupados atendiendo al sistema de clasificación anatómica-terapéutica-química (ATC). Para facilitar la intercomparación entre los diferentes países, los datos de consumo son finalmente agregados y expresados utilizando como indicador el número de Dosis Diaria Definida (DDD) por 1.000 habitantes y por día.

Actualmente se recogen datos de 30 países europeos. La información reportada por estos países permite, en la mayoría de los casos, diferenciar entre el consumo de antibióticos en los ámbitos comunitarios (Atención Primaria) y hospitalarios.

Aunque el actual procedimiento de recogida de datos y la información aportada por los diferentes países permiten la estandarización y la comparación de los mismos, existen varios elementos de mejora que están siendo actualmente revisados por el ECDC:

- Mejorar el sistema para el reporte de los datos nacionales al sistema epidemiológico de vigilancia europeo, utilizando indicadores de consumo más apropiados como alternativa al utilizado en la actualidad: nº de DDD x 1000 habitantes por día.
- Completar y homogeneizar la información de consumo de antibióticos en Atención Primaria. Para aportar información sobre el consumo de antibióticos en este ámbito se utilizan diferentes fuentes que atienden a datos de ventas de antibióticos o de reembolso (para antibióticos financiados por el sistema sanitario). Algunos países, como era el caso de España hasta el año 2017, sólo ofrecen información sobre esta última situación, por lo que no contemplan los datos de consumo de antibióticos dispensados por receta privada ni el consumo sin receta. De esta forma, los datos reportados estarían subestimados, lo que dificulta la comparación del consumo entre los diferentes países.
- Completar la información de consumo de antibióticos en el ámbito hospitalario. Actualmente no todos los países ofrecen datos que permitan

diferenciar el consumo de antibióticos en el ámbito comunitario y hospitalario. Así mismo, hay países que no han implementado un sistema de vigilancia nacional en el ámbito hospitalario, como era el caso de España hasta el 2017, por lo que sólo informan sobre datos de consumo en Atención Primaria. Por otro lado, sería necesario implementar indicadores de consumo más apropiados que reflejen la actividad de los mismos (nº de estancias, ingresos...) para mejorar la calidad de la información reportada.

- Homogeneizar las fuentes de datos que utilizan los diferentes países para la vigilancia del consumo de antibióticos. Algunos países cambian las fuentes de sus datos de un año a otro, lo que dificulta los análisis y genera sesgos en los datos de evolución del consumo.

Hasta el año 2016, en el ámbito de la salud humana España sólo reportaba al ECDC datos de consumo de antibióticos en Atención Primaria (datos de consumo de antibióticos en la comunidad). Estas cifras se obtenían mediante la explotación de la información contenida en la receta electrónica oficial del Sistema Nacional de Salud (SNS), siendo remitidos por cada comunidad autónoma al Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (MSSSI), explotados y finalmente enviados a ESAC-Net por la AEMPS. Por tanto, los datos publicados por el ECDC respecto al consumo de antibióticos en España hasta el año 2016 sólo hacen referencia al consumo de antibióticos financiados por el SNS y, consecuentemente, la información reportada está claramente subestimada, al no incluir datos sobre el consumo de antibióticos dispensados con receta privada ni sobre el consumo hospitalario.

Actualmente y como resultado de las iniciativas llevadas a cabo por en el marco del PRAN, se dispone de datos completos de consumo de antibióticos en España que incluyen información sobre el consumo en Atención Primaria (antibióticos prescritos con receta oficial del SNS y receta privada), así como en el ámbito hospitalario.

Acciones para mejorar el sistema español de vigilancia del consumo de antibióticos actual

Actualmente, el PRAN está desarrollando una serie de acciones en una de sus principales líneas estratégicas con el objetivo de mejorar el sistema de vigilancia del consumo de antibióticos en España. Estas acciones diferenciadas por el ámbito de actuación son:

1. Agencias europeas; participación en el proyecto piloto patrocinado por el ECDC y ESAC-Net (sobre vigilancia del consumo de antibióticos en

hospitales. En este estudio se intenta utilizar nuevos y más apropiados indicadores cuantitativos de consumo de antibióticos en hospitales que incluyan datos sobre la actividad de los mismos (DDD/100 estancias hospitalarias o 1.000 estancias, DDD/100 altas o 1.000 altas, etc.)

2. Agencias estatales; adecuación de la Base de datos para la Información Farmacoepidemiológica en Atención Primaria (BIFAP) para la extracción de datos cualitativos de uso de antibióticos.
3. Nivel autonómico; mejorar los sistemas de reporte de consumo de antibióticos en el ámbito hospitalario desde las comunidades autónomas al Ministerio de Sanidad. Estos sistemas deben asegurar la explotación de los datos de consumo de antibióticos en hospitales según las consideraciones realizadas por el ECDC.
4. Sociedades científicas; explorar situaciones de colaboración para la obtención de datos de consumo de antibióticos en hospitales.

Análisis del consumo de antibióticos en salud humana

Fuentes utilizadas para la obtención de datos de consumo de antibióticos en España:

1. Atención Primaria;
 - Consumo de antibióticos a través de la receta oficial del SNS: estos datos son suministrados por cada comunidad autónoma al Ministerio de Sanidad.
 - Consumo de antibióticos a través de la receta privada: actualmente estos datos son extraídos y extrapolados de datos de ventas de antibióticos dispensados en una muestra representativa y significativa de oficinas de farmacia (N= 5.500 oficinas de farmacia / error muestral estimado: 2,3%, fuente: IMS Health).
2. Hospitales;
 - Obtenidos sobre datos de ventas de antibióticos en una muestra representativa y significativa de hospitales (N=134 / error muestral estimado: 1,9%). Fuente IMS Health.

Ámbito de Atención Primaria

En la figura 3.1 queda reflejada la evolución del consumo de antibióticos en España desde el año 2014 al 2016 en el ámbito de Atención Primaria (Indicador DHD: DDD x 1.000 habitantes por día). En la misma se estratifica el consumo en función del tipo de dispensación: receta pública o privada.

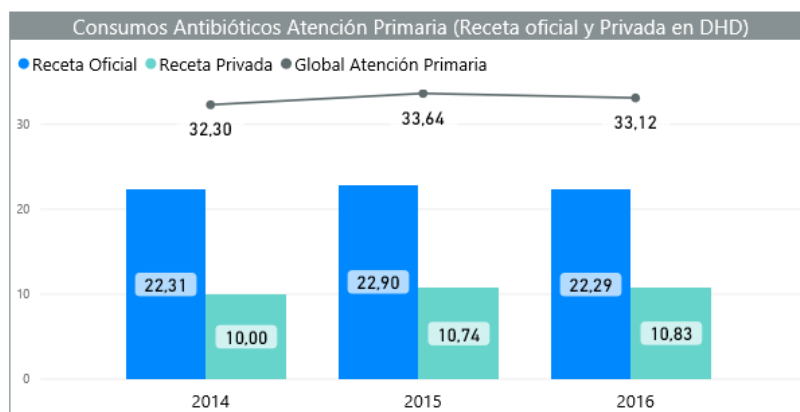


Figura 3.1: Evolución del consumo de antibióticos en España, durante el periodo 2014-2016, en el ámbito de Atención Primaria.

En el año 2014, el consumo global de antibióticos en el ámbito de Atención Primaria en España se estableció en 32,302 DHD. Este consumo experimentó un ligero aumento en el año 2015 (33,64 DHD) con una tendencia a la estabilización en el año 2016 (33,12 DHD).

El 67,3 % del consumo de antibióticos en España corresponde a los dispensados mediante la receta médica oficial del SNS, alcanzándose una cifra de 22,29 DHD en el año 2016. La participación en el global del consumo de los antibióticos dispensados mediante receta privada ha experimentado un ligero aumento, del 30,1 % en 2014 al 32,6 % en 2016.

La distribución del consumo de antibióticos en Atención Primaria proveniente únicamente de la receta oficial y atendiendo a la clasificación ATC/DDD (figura 3.2) pone de manifiesto la elevada participación de los antibióticos betalactámicos-J01C (14,28 DHD) que se corresponde con un 64,07 % del total de antibióticos consumidos en el año 2016. Los antibióticos pertenecientes a la familia de macrólidos (J01F) y quinolonas (J01M) son, después de los betalactámicos, los más utilizados en España, con una participación sobre el consumo global del 10,47 % y del 10,54 %, respectivamente. Estos tres grupos de antibióticos representan el 85,1 % del consumo total de antibióticos en Atención Primaria.

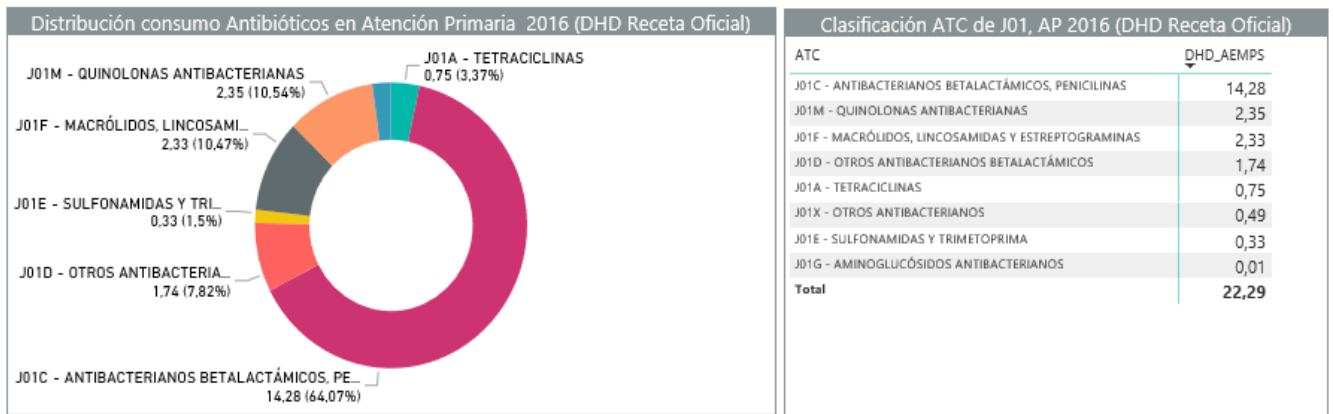


Figura 3.2: Distribución del consumo de antibióticos en Atención Primaria (receta oficial) atendiendo a la clasificación ATC.

Las tendencias del consumo de antibióticos permanecen estables para la mayoría de los grupos terapéuticos entre los años 2014-2016, excepto para los macrólidos, que experimentan un crecimiento porcentual del consumo del 14,9 % en este periodo de tiempo (figura 3.3).

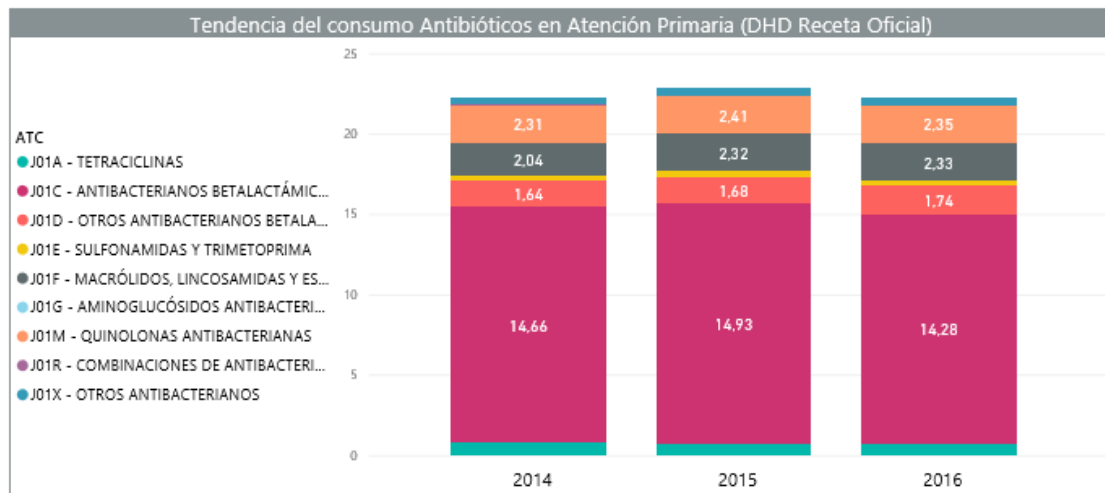


Figura 3.3: Tendencia del consumo de antibióticos en Atención Primaria (receta oficial) durante el periodo 2014-2016.

Ámbito hospitalario

El consumo de antibióticos en el ámbito hospitalario representa alrededor del 6 % del total de consumo de antibióticos en España, estableciéndose en el año 2016 en 5,8 %.

En la figura 3.4 se representa la evolución del consumo de antibióticos del grupo J01 en España desde el año 2012 al 2016 en el ámbito hospitalario (Indicador DHD: DDD x 1.000 habitantes por día).

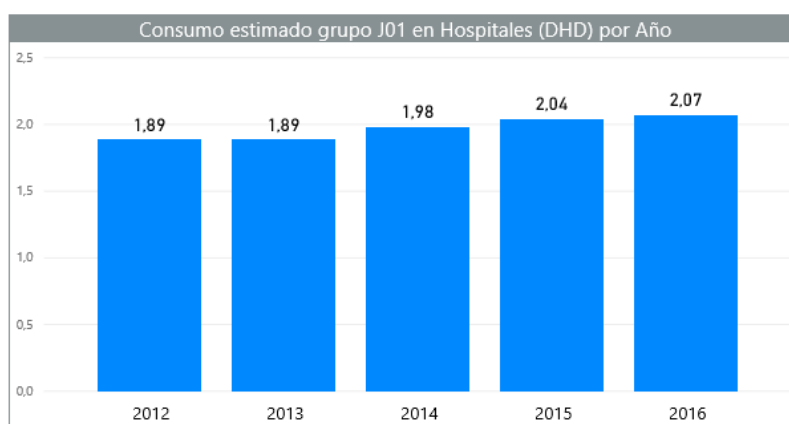


Figura 3.4: Evolución del consumo de antibióticos del grupo J01 en España desde el año 2012 al 2016 en el ámbito hospitalario.

En el año 2016 el consumo global de antibióticos en el ámbito hospitalario en España se estimó en 2,07 DHD, observándose un incremento del 9,5 % desde el año 2012. Este incremento puede deberse, entre otras causas, al problema del aumento de la resistencia a los antibióticos, que afecta de forma especial al ámbito hospitalario, donde la densidad de consumo es más elevada y el aumento de la resistencia más acusado.

Al igual que ocurre en Atención Primaria, la mayor parte (61,26 %) del consumo de antibióticos en el área hospitalaria corresponde a antibióticos betalactámicos como cefalosporinas de 3ª y 4ª generación y carbapenemas (J01C y J01D).

La distribución del consumo de antibióticos en el área hospitalaria y atendiendo a la clasificación ATC (figura 3.5), pone de manifiesto la elevada participación de los antibióticos betalactámicos -J01C y J01D- (1,27 DHD), que se corresponde con un 61,49 % del total de antibióticos consumidos en el año 2016 en este ámbito. Los dos siguientes grupos de antibióticos con mayor consumo son las quinolonas (J01M) y otros antibacterianos (J01X, que engloba a antibióticos como linezolid y las polimixinas) con una participación sobre el consumo global hospitalario del 17,51 % (J01M) y del 9,66 % (J01X), respectivamente. Estos cuatro grupos de antibióticos representan el 88,6 % del consumo total de antibióticos en el ámbito hospitalario.

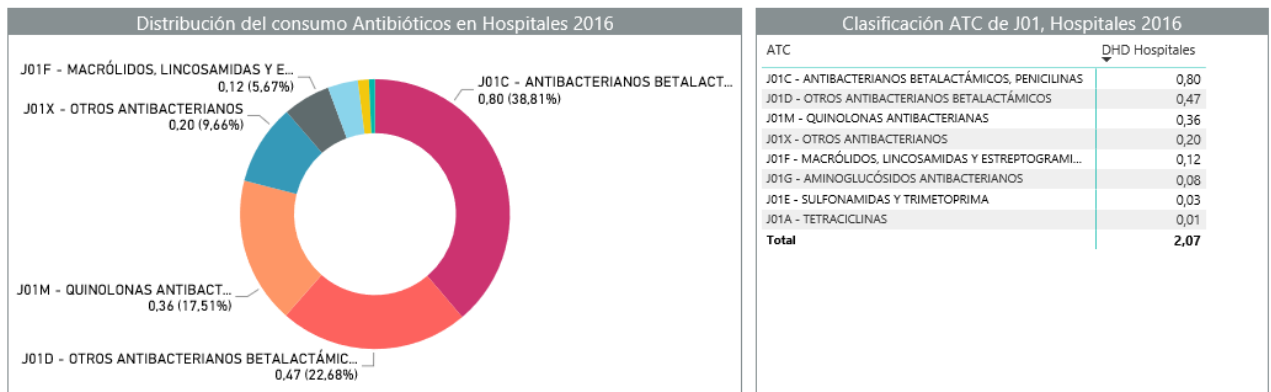


Figura 3.5: Distribución del consumo de antibióticos en el área hospitalaria durante el año 2016 y atendiendo a la clasificación ATC.

En el área hospitalaria se observa un fuerte incremento del consumo de antibióticos del grupo terapéutico J01X (42,9 %) y del grupo J01D (27,7 %), tal y como refleja la figura 3.6. Este hecho se explica por el fuerte aumento del consumo de polimixinas encuadradas en el grupo J01X (58,7 %) y de las cefalosporinas de 3ª y 4ª generación (18,5 %), así como de los antibióticos carbapenémicos (42,3 %) englobados en el grupo (J01D). El aumento de las resistencias a antibióticos y la mayor incidencia de infecciones por microorganismos multirresistentes podrían justificar el incremento del uso de estos grupos de antibióticos.

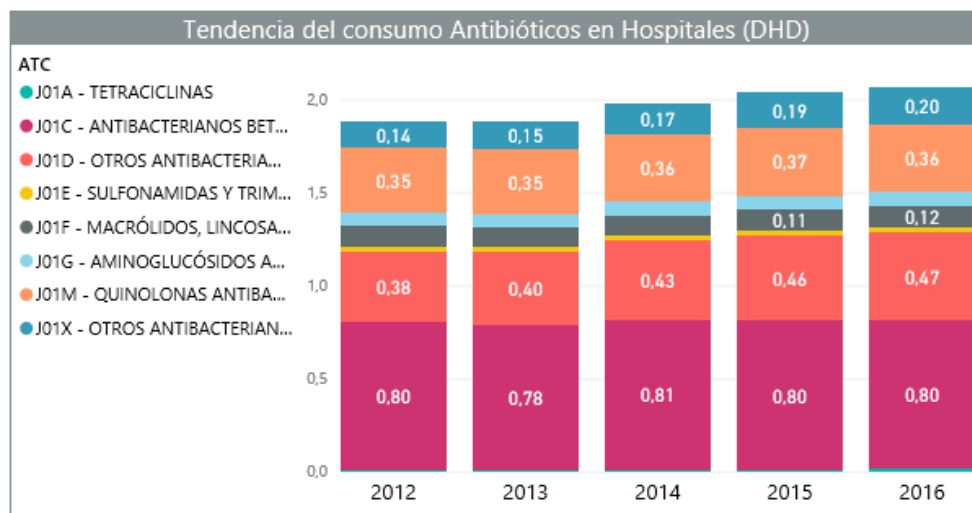


Figura 3.6: Tendencia del consumo de antibióticos en el área hospitalaria durante el periodo 2012-2016.

Para el estudio del consumo de antibióticos en España y el posterior análisis de las posibles asociaciones entre el consumo de antibióticos y la prevalencia de resistencia entre los ámbitos de salud humana y sanidad veterinaria se han analizado los datos de consumo de antibióticos para uso sistémico (ATC grupo J01) en los ámbitos comunitario (receta oficial) y hospitalario en España durante el periodo comprendido entre los años 2012-2016.

Para facilitar la comparación de los datos de consumo entre los ámbitos de salud humana y sanidad animal, los resultados se han transformado a masa (toneladas) de sustancia activa de antibiótico y, finalmente, a miligramos (mg) de antibiótico por kilogramos (kg) de biomasa, siguiendo la metodología del informe JIACRA publicado en 2017¹. Este indicador es el utilizado para el consumo de antibióticos en el sector veterinario en su reporte a la agencia europea correspondiente (ESVAC: *European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption*).

Para el análisis de los datos de consumo y posterior análisis de la resistencia a antibióticos tanto en salud humana como sanidad animal, se han excluido los datos de consumo de antibióticos dispensados por receta privada en Atención Primaria. Estos datos no han sido considerados ya que actualmente sólo se disponen de series de datos desde el año 2014, lo que no permite una explotación de datos consistente. De esta forma, hay que tener en cuenta como una limitación de este estudio el hecho de no considerar este consumo que representa alrededor del 30 % del consumo total de antibióticos en Atención Primaria.

En la figura 3.7 se representa la evolución del consumo de antibióticos en Atención Primaria (datos sobre dispensación mediante receta oficial), teniendo en cuenta los indicadores utilizados actualmente en salud humana (DDD x 1.000 habitantes por día) y su conversión a (mg/Kg biomasa):

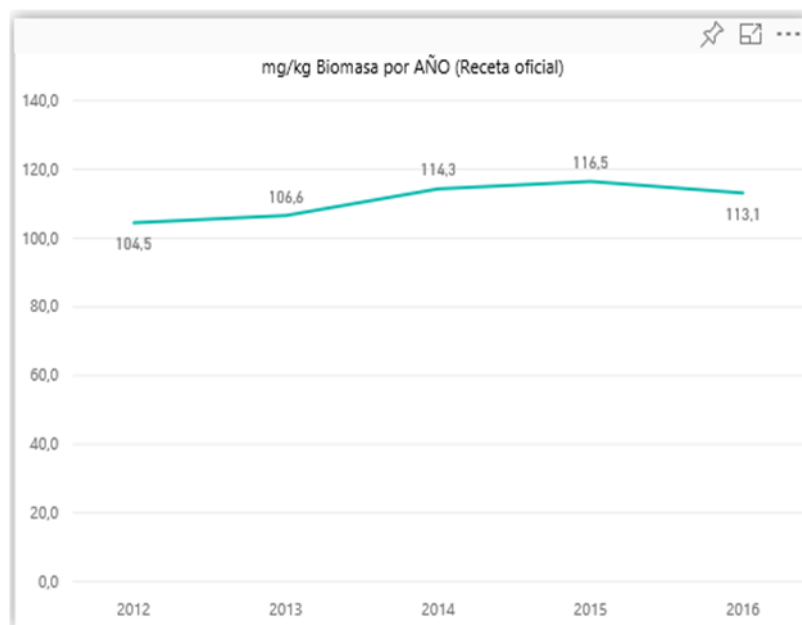
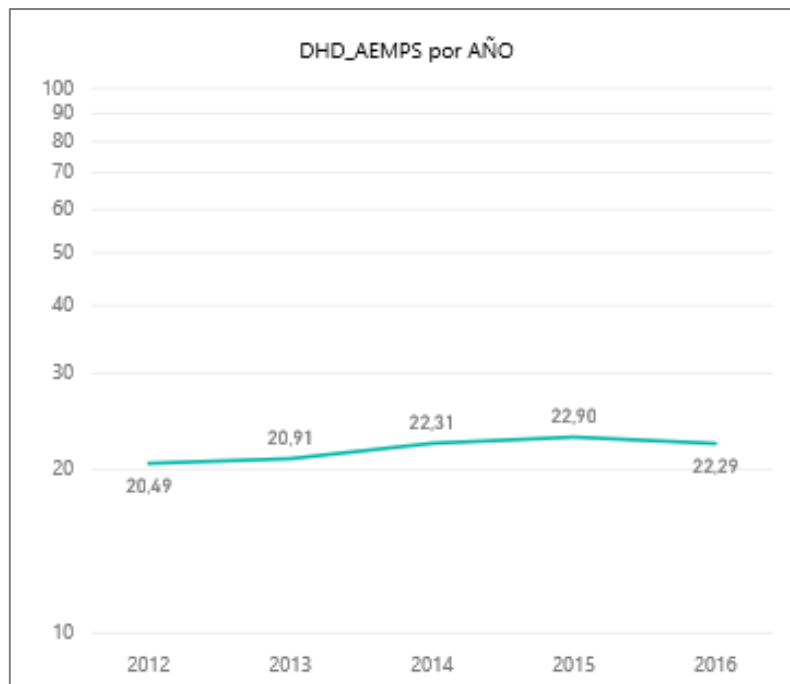


Figura 3.7: Evolución del consumo total de antibióticos (2012-2016) en el ámbito de Atención Primaria en España (datos sobre dispensación mediante receta oficial), según el indicador DHD (gráfica superior) o según el indicador “mg/Kg de biomasa” (gráfica inferior).

El incremento del consumo de antibióticos dispensados mediante receta oficial en Atención Primaria (DHD) se establece en el 8,8 % entre los años 2012-2016. Habría que destacar la disminución del consumo en el año 2016 en comparación con el año anterior (2,7 %), lo que puede marcar un posible cambio de tendencia

del consumo de antibióticos en este ámbito que se confirma con los datos de consumo de 2017 (datos no presentados).

En la figura 3.8 se representa la evolución del consumo de antibióticos en el ámbito hospitalario teniendo en cuenta los indicadores utilizados actualmente en salud humana (DDD x 1.000 habitantes por día) y su conversión a (mg/Kg biomasa):

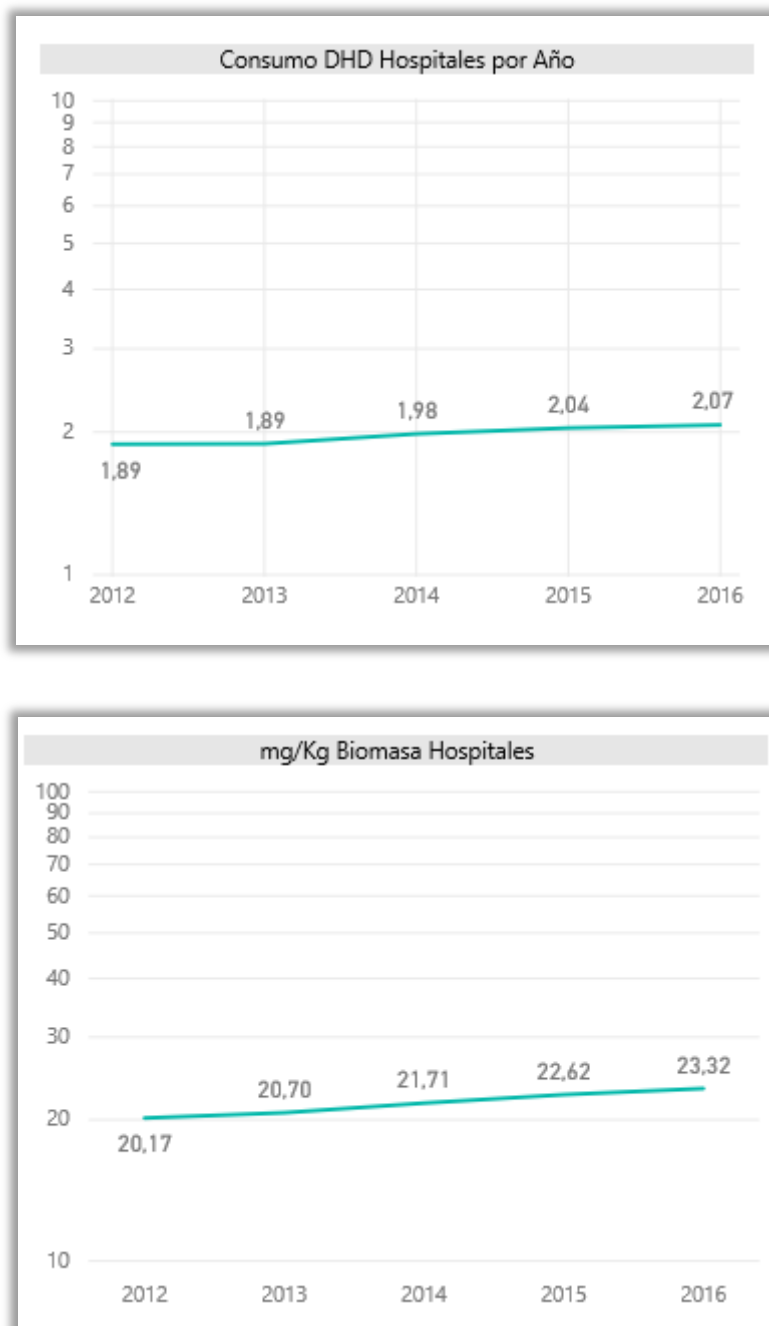


Figura 3.8: Evolución del consumo de antibióticos en el ámbito hospitalario, según el indicador DHD (gráfica superior) o según el indicador “mg/Kg biomasa” (gráfica inferior).

Como ya se ha señalado, en el área hospitalaria se observa un fuerte incremento (9,5 %) del consumo de antibióticos entre los años 2012-2016. Este hecho se explica por el fuerte aumento del consumo de polimixinas (58,7 %), de las cefalosporinas de 3ª y 4ª generación (18,5 %), así como de los carbapenemas (42,3 %). El aumento de las resistencias a antibióticos y la mayor incidencia de infecciones por microorganismos multirresistentes justificarían el incremento del uso de estos grupos de antibióticos.

Selección de antibióticos utilizados para el análisis de la relación entre consumo y resistencia a antibióticos en salud humana y sanidad animal

Los grupos de antibióticos utilizados para el posterior análisis de las posibles relaciones entre los datos de consumo y de resistencia a antibióticos han sido seleccionados en función de la categorización realizada en el documento de la Organización Mundial de la Salud (OMS) del año 2017, en el que se recogen los antibióticos críticamente importantes⁽³⁾, así como en el documento de consenso del Grupo de Trabajo de Resistencia a los Antibióticos de la EMA (AMEG)^{4,5}.

En estos documentos se clasifican los antibióticos utilizados en salud humana como críticamente importantes, muy importantes e importantes, en función, entre otros criterios (figura 3.9), de la existencia de evidencias de transmisión de microorganismos o genes de resistencia desde fuentes no humanas, especialmente desde el ámbito de sanidad animal.

Por tanto, en este informe se han utilizado cuatro de los grupos de antibióticos categorizados como de importancia crítica y que, además, cumplen los tres criterios de priorización incluidos en los citados documentos:

- Cefalosporinas de 3ª y 4ª generación
- Fluorquinolonas
- Macrólidos
- Polimixinas

Además, se han estudiado los siguientes grupos de antibióticos:

- Tetraciclinas
- Betalactámicos
- Carbapenémicos

Las tetraciclinas se han incluido en el grupo de antibióticos a analizar, ya que se consideran antibióticos de alta importancia en salud humana según los criterios de la OMS, su consumo en sanidad animal está muy extendido y existe una alta probabilidad de transferencia de resistencia entre los ámbitos de salud humana y sanidad animal. Igualmente, se han incluido los betalactámicos, por su uso elevado uso en medicina humana y veterinaria.

En relación a los antibióticos carbapenémicos, aunque no cumplen con el criterio de prioridad 3 para su clasificación como antibióticos de importancia crítica de máxima prioridad en la clasificación de la OMS, se considera que existen evidencias actuales de transmisión de genes de bacterias y/o genes de resistencia desde fuentes no humanas (figura 3.9).

5.ª revisión de la Lista OMS de Antimicrobianos de Importancia Crítica para la Medicina Humana

Grupo Consultivo sobre Vigilancia Integrada de la Resistencia a los Antimicrobianos (AGISAR)
Octubre de 2016

Resumen de la clasificación y priorización de los antimicrobianos clasificados como importantes, muy importantes o de importancia crítica

Clase de antimicrobiano	Criterio (SI = ●)					
	C1	C2	P1	P2	P3	
ANTIMICROBIANOS DE IMPORTANCIA CRÍTICA						
<i>MÁXIMA PRIORIDAD</i>						
Máxima prioridad	Cefalosporinas (de tercera, cuarta y quinta generación)	●	●	●	●	●
	Glicopéptidos	●	●	●	●	●
	Macrólidos y cetólidos	●	●	●	●	●
	Polimixinas	●	●	●	●	●
	Quinolonas	●	●	●	●	●
<i>GRAN PRIORIDAD</i>						
	Aminoglucósidos	●	●	●	●	●
	Ansamicinas	●	●	●	●	●
	Carbapenémicos y otros penémicos	●	●	●	●	●
	Gliciliclinas	●	●	●	●	●
	Lipopéptidos	●	●	●	●	●
	Monobactámicos	●	●	●	●	●
	Oxazolidinonas	●	●	●	●	●
	Penicilinas (naturales, aminopenicilinas y antipseudomonales)	●	●	●	●	●
	Derivados del ácido fosfónico	●	●	●	●	●
	Fármacos utilizados únicamente para tratar la tuberculosis u otras enfermedades micobacterianas	●	●	●	●	●
ANTIMICROBIANOS MUY IMPORTANTES						
	Amidnopenicilinas	●	●	●	●	●
	Anfencólicos	●	●	●	●	●
	Cefalosporinas (de primera y segunda generación) y cefamandinas	●	●	●	●	●
	Lincosamidas	●	●	●	●	●
	Penicilinas (antiestafilocócicas)	●	●	●	●	●
	Ácidos pseudomónicos	●	●	●	●	●
	Riminocefazinas	●	●	●	●	●
	Antibacterianos esteroideos	●	●	●	●	●
	Estreptograminas	●	●	●	●	●
	Sulfonamidas, inhibidores de la dihidrofolato-reductasa y combinaciones	●	●	●	●	●
	Sulfonas	●	●	●	●	●
	Tetraciclinas	●	●	●	●	●
ANTIMICROBIANOS IMPORTANTES						
	Aminociclitolos	●	●	●	●	●
	Polipéptidos cíclicos	●	●	●	●	●
	Nitrofurantoinas	●	●	●	●	●
	Nitroimidazoles	●	●	●	●	●
	Pleuromutilinas	●	●	●	●	●

C1	Criterio 1
	Clase de antimicrobianos que constituye uno de los pocos o el único tratamiento disponible para tratar infecciones bacterianas graves en humanos.
C2	Criterio 2
	Clase de antimicrobianos utilizada para tratar infecciones humanas causada por: 1) bacterias que pueden ser transmitidas a los humanos a partir de fuentes no humanas, o 2) bacterias que pueden adquirir genes de resistencia a partir de fuentes no humanas.
P1	Criterio de priorización 1
	Gran número absoluto de personas, o uso en una elevada proporción de pacientes con infecciones graves en entornos de atención sanitaria, afectadas por infecciones bacterianas en las que esa clase de antimicrobianos es la única alternativa, o una de las pocas existentes para tratar infecciones humanas graves.
P2	Criterio de priorización 2
	Clase de antimicrobianos de uso muy frecuente en cualquier indicación médica humana o de uso en una gran proporción de pacientes con infecciones graves en entornos de atención sanitaria, dado que dicho uso puede favorecer la selección de resistencias en ambas circunstancias.
P3	Criterio de priorización 3
	Clase de antimicrobianos utilizada para tratar infecciones humanas en las que hay pruebas de la transmisión de bacterias resistentes o de genes de resistencia a partir de fuentes no humanas.

Lista OMS de AIC, 5.ª revisión : <http://who.int/foodsafety/publications/antimicrobials-fifth/en/>
AGISAR: http://who.int/foodsafety/areas_work/antimicrobial-resistance/agisar/en
© OMS 2017. Algunos derechos reservados. Esta obra está disponible en virtud de la licencia CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
WHO/NMH/FOS/FZD/17.1



Figura 3.9: Antibióticos de importancia crítica para la medicina humana.

En las figuras 3.10 hasta 3.20 se recoge la evolución de los consumos con los datos de la receta oficial por grupos de antibióticos escogidos para el posterior análisis de la posible relación entre el consumo y la resistencia expresados tanto en DHD (consumo en Atención Primaria-receta oficial y consumo hospitalario) como su conversión a mg/Kg de biomasa.

Consumo de cefalosporinas de 3ª y 4ª generación (J01DD + J01DE)

En Atención Primaria la evolución del consumo de cefalosporinas de 3ª y 4ª generación no sufrió cambios significativos en el periodo de tiempo contemplado (2012-2016).

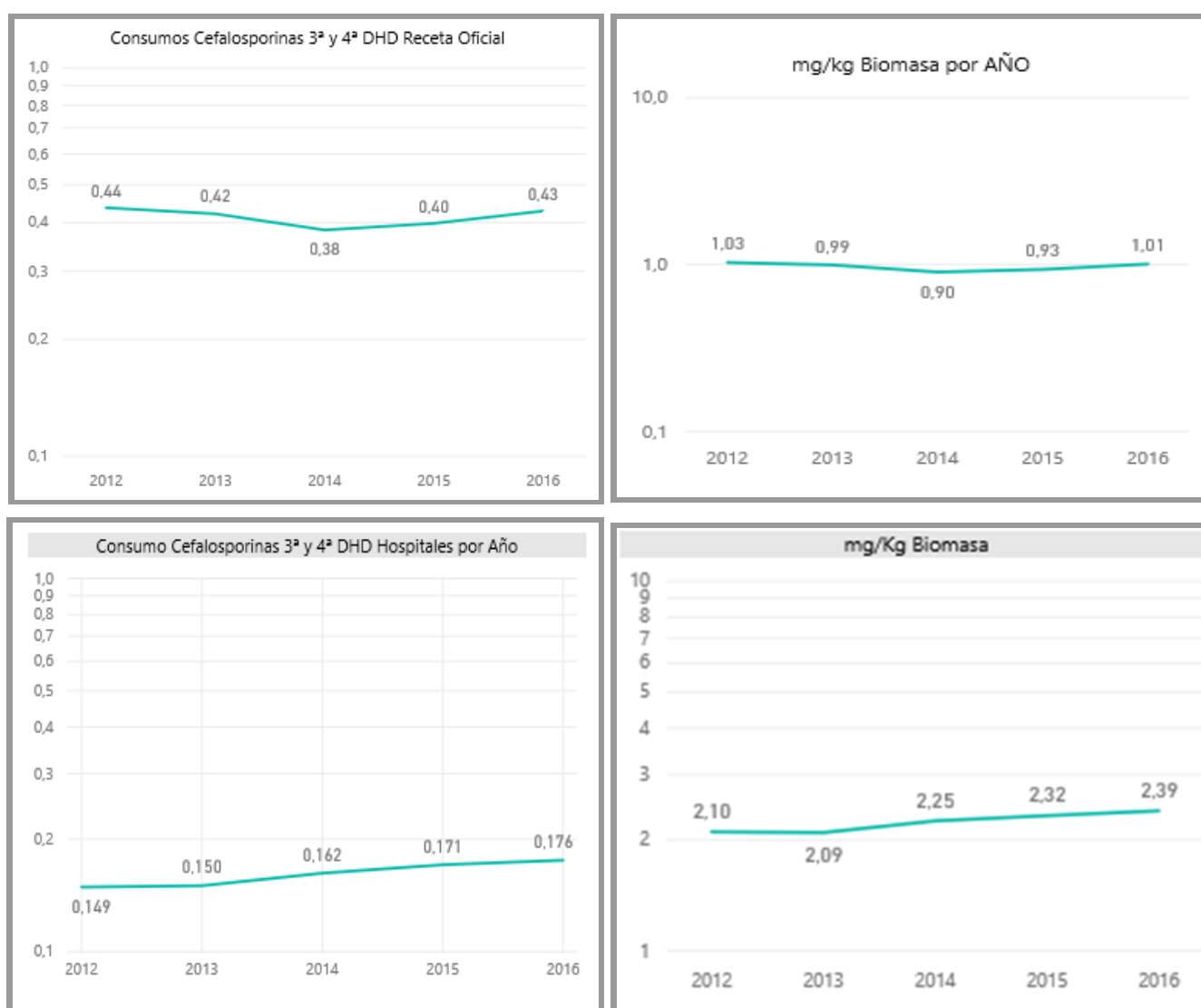


Figura 3.10: Evolución del consumo de cefalosporinas de 3ª y 4ª generación (J01DD + J01DE), expresados tanto en DHD (consumo en Atención Primaria-receta oficial y consumo hospitalario) como su conversión a mg/Kg de biomasa.

Este consumo se debe fundamentalmente al uso de cefixima y ceftibuteno, antibióticos que por su forma de administración oral es utilizado en el tratamiento de las infecciones urinarias y respiratorias en el ámbito comunitario (figura 3.11).

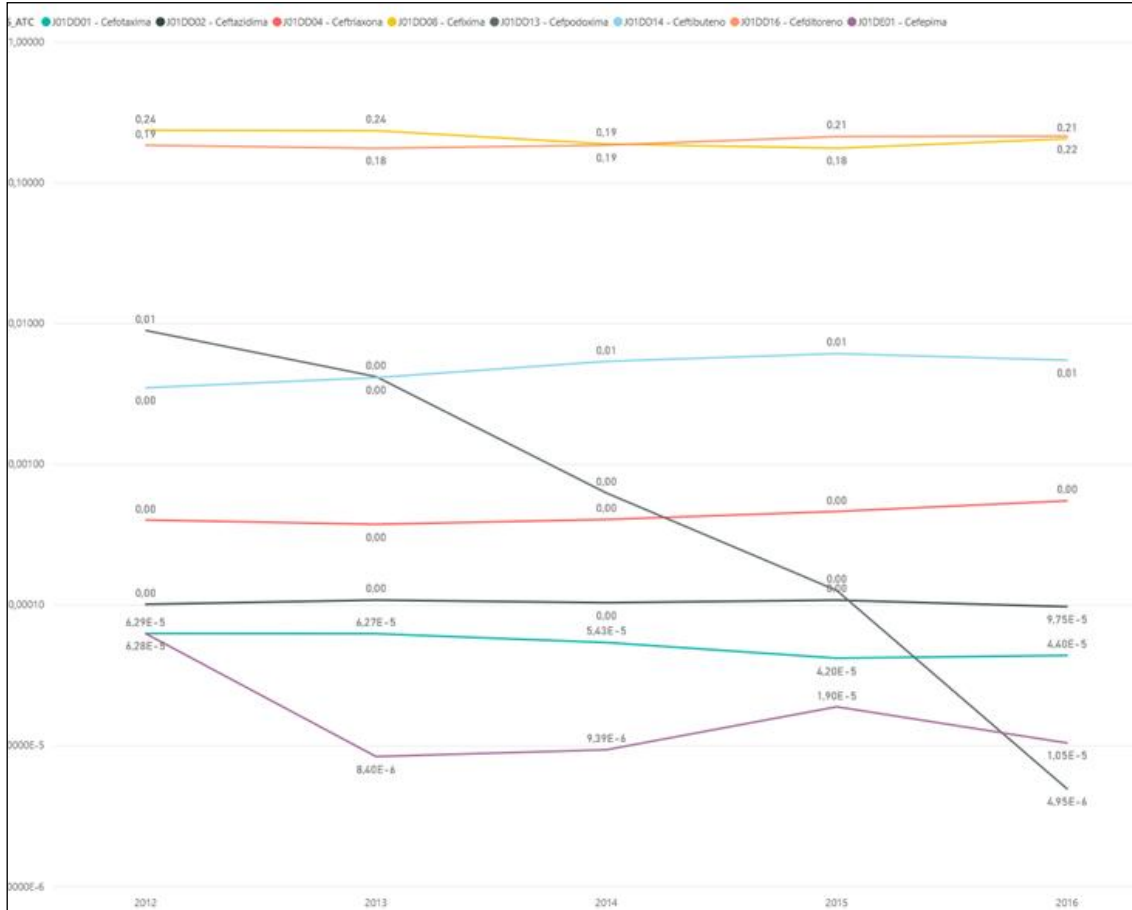


Figura 3.11: Evolución del consumo de cefalosporinas de 3ª y 4ª generación (2012-2016) en el ámbito comunitario por principio activo.

Sin embargo, el consumo de cefalosporinas de 3ª y 4ª generación ha sufrido un fuerte incremento en el área hospitalaria, liderado por el aumento del consumo de ceftriaxona. Sería necesario un análisis en profundidad para entender las causas de este significativo aumento en el consumo de este grupo de antibióticos en el área hospitalaria (figura 3.12).

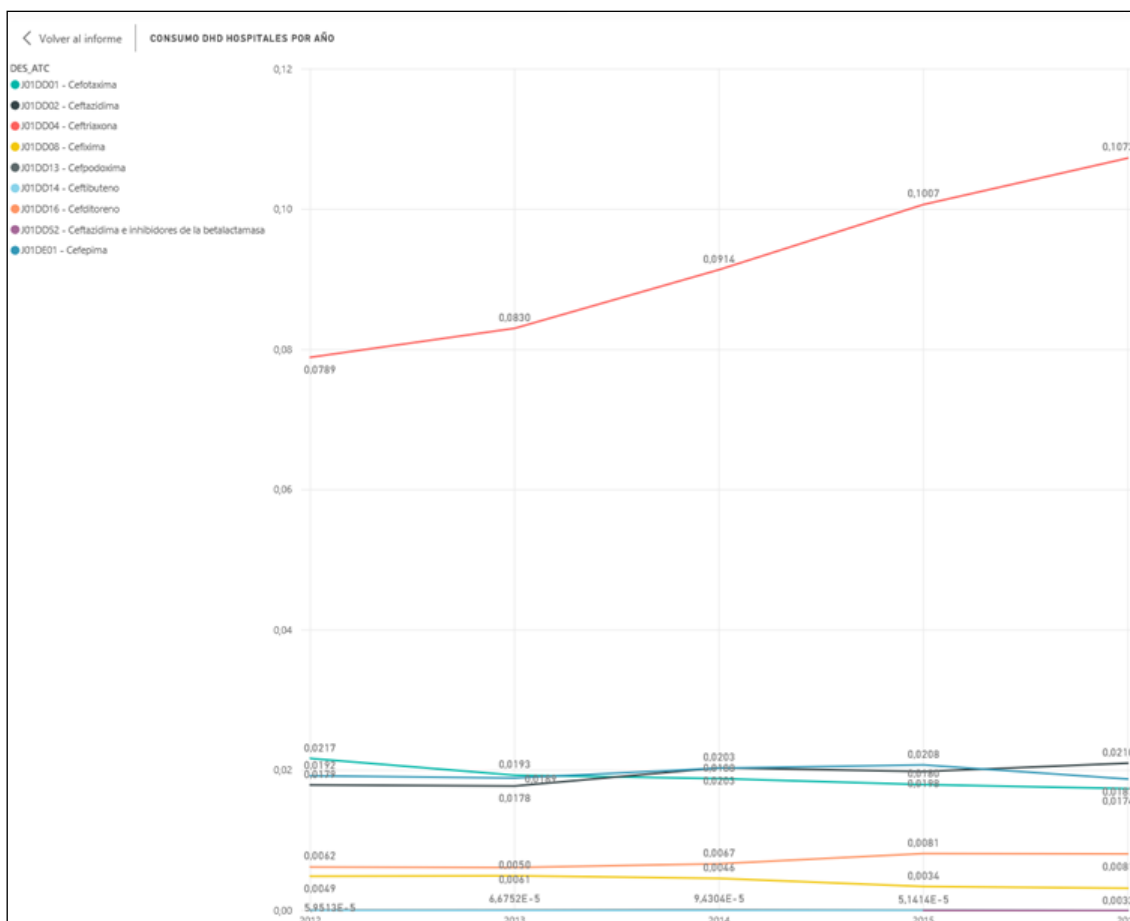


Figura 3.12: Evolución del consumo de cefalosporinas de 3ª y 4ª generación (2012-2016) en el ámbito hospitalario.

Consumo de quinolonas (J01M). Engloba fluoroquinolonas y otras quinolonas (J01MA + J01MB)

El consumo total de quinolonas ha disminuido un 5,2 % en Atención Primaria durante el periodo 2012-2016 (figura 3.13). Esta disminución del consumo podría deberse a un cambio en los hábitos de prescripción hacia la fosfomicina en las infecciones del tracto urinario no complicadas.

Este último antibiótico ha aumentado su consumo en un 20,7 % desde el año 2012 (figura 3.14), reflejando una adecuación progresiva a las guías terapéuticas y un escenario de acuerdo a criterios de optimización de uso de antibióticos.

Sin embargo, en el área hospitalaria no se producen cambios significativos en el consumo de este grupo de antibióticos (figura 3.13).

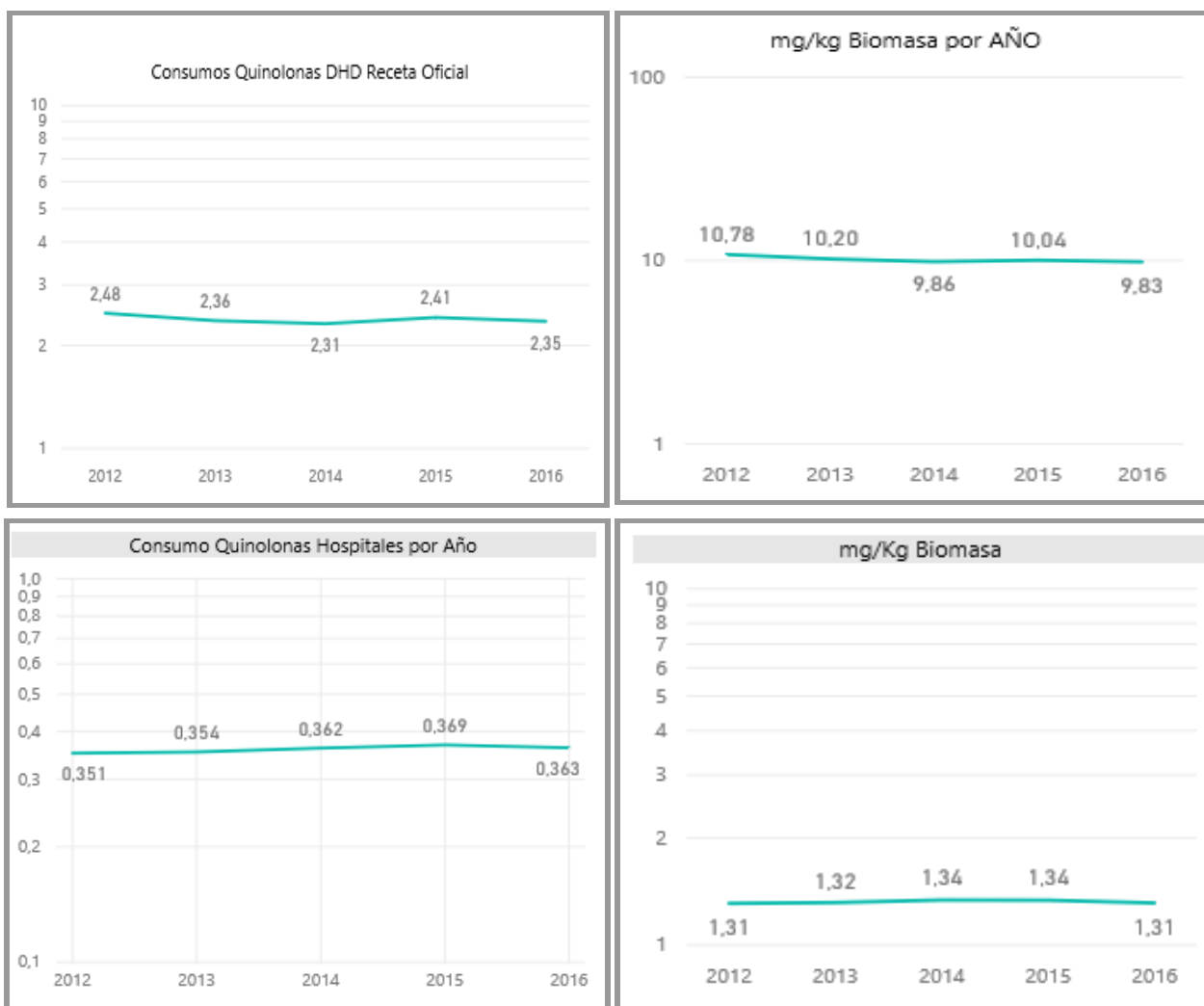


Figura 3.13: Evolución del consumo total de quinolonas (2012-2016) en Atención Primaria y ámbito hospitalario.

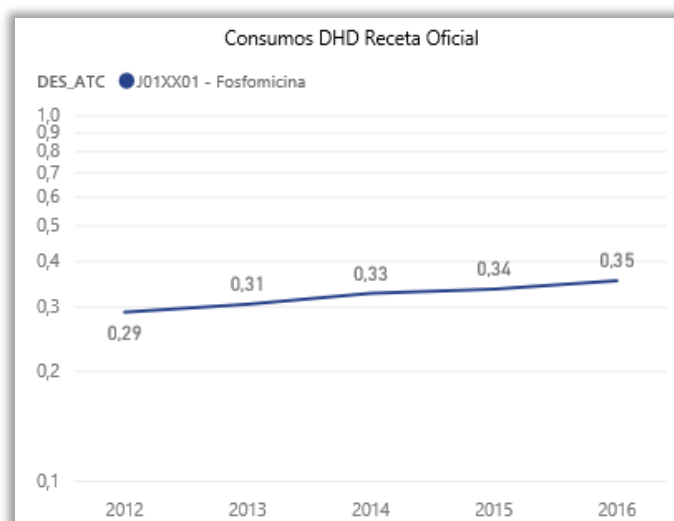


Figura 3.14: Evolución de consumo de fosfomicina (J01XX01) en Atención Primaria. Datos de receta oficial.

Consumo de macrólidos (J01FA)

Al contrario que lo registrado en el grupo de las quinolonas, los macrólidos han experimentado un fuerte incremento de su consumo desde el año 2012 (figura 3.15). Este aumento se debe fundamentalmente al uso de antibióticos como la azitromicina, que por su forma de administración oral en una dosis diaria facilita su utilización en infecciones respiratorias comunitarias (figura 3.16).

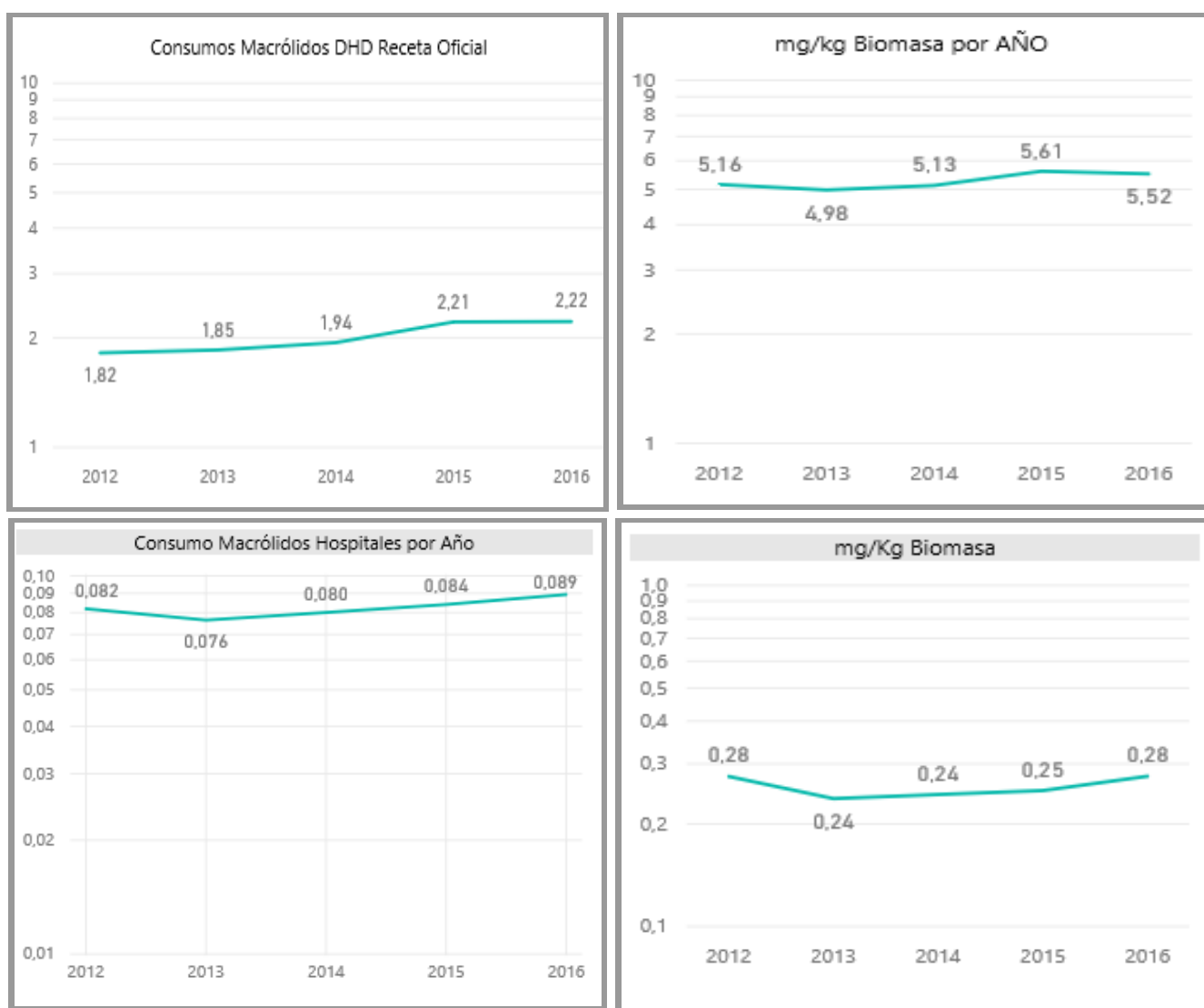


Figura 3.15: Evolución de consumo de macrólidos (J01FA), expresados tanto en DHD (consumo en Atención Primaria-receta oficial y consumo hospitalario) como su conversión a mg/Kg de biomasa.

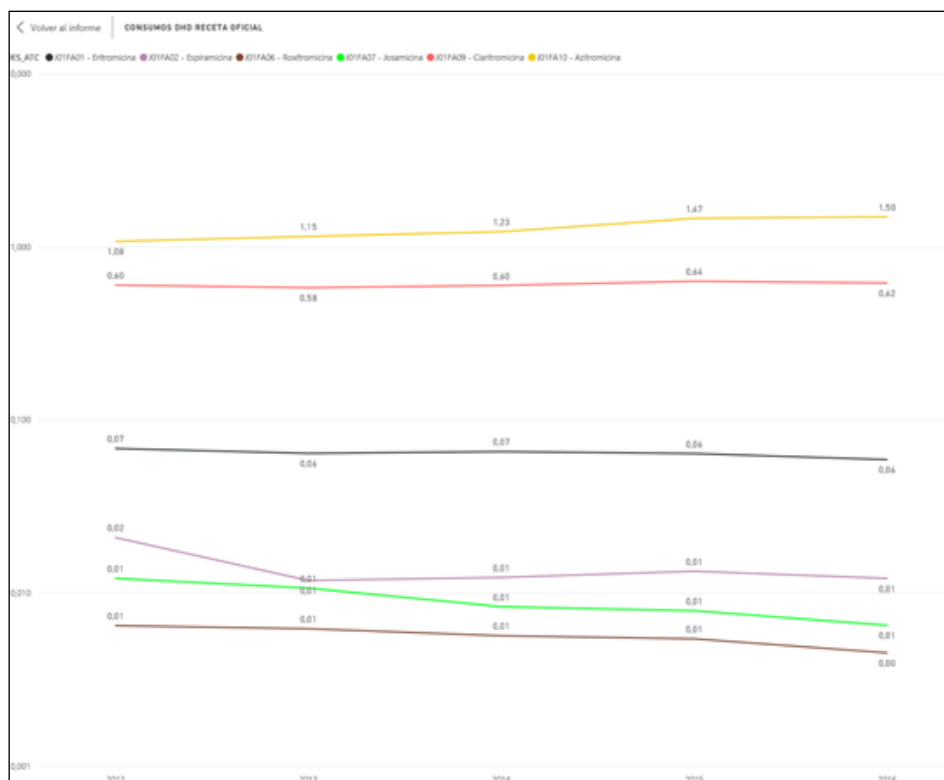


Figura 3.16: Evolución de consumo de macrólidos (J01FA) estratificado por principio activo.

Consumo de polimixinas (J01XB)

Las polimixinas son antibióticos que han recuperado su uso en el contexto de la aparición de microorganismos multirresistentes, especialmente en el tratamiento de bacilos Gram-negativos con resistencia a carbapenemas. El fuerte aumento del uso de polimixinas, cercano al 60 %, se justifica consecuentemente por el incremento de infecciones causadas por bacterias multirresistentes en el ámbito hospitalario, al ser una de las escasas opciones terapéuticas en estas situaciones.

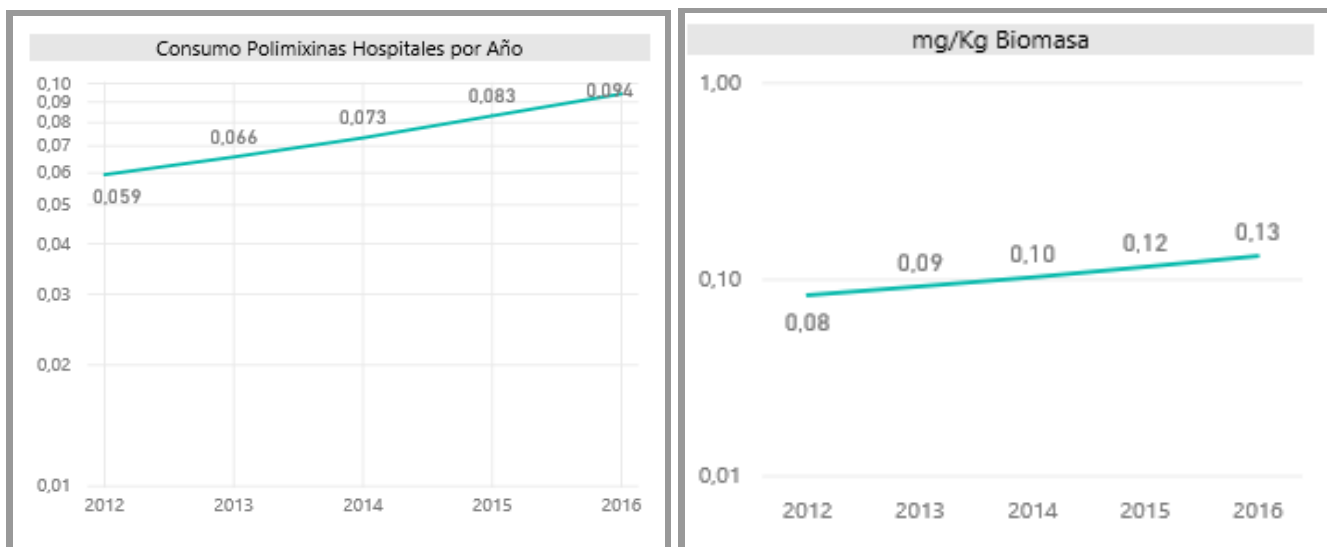


Figura 3.17: Evolución de consumo de polimixinas (J01XB), expresados tanto en DHD (consumo hospitalario) como su conversión a mg/Kg de biomasa.

Consumo de tetraciclinas (J01A)

El consumo de tetraciclinas en España es, en comparación con otros grupos terapéuticos, poco representativo. Se observa un aumento de la tendencia del consumo de este grupo de antibióticos tanto en el ámbito comunitario como hospitalario.

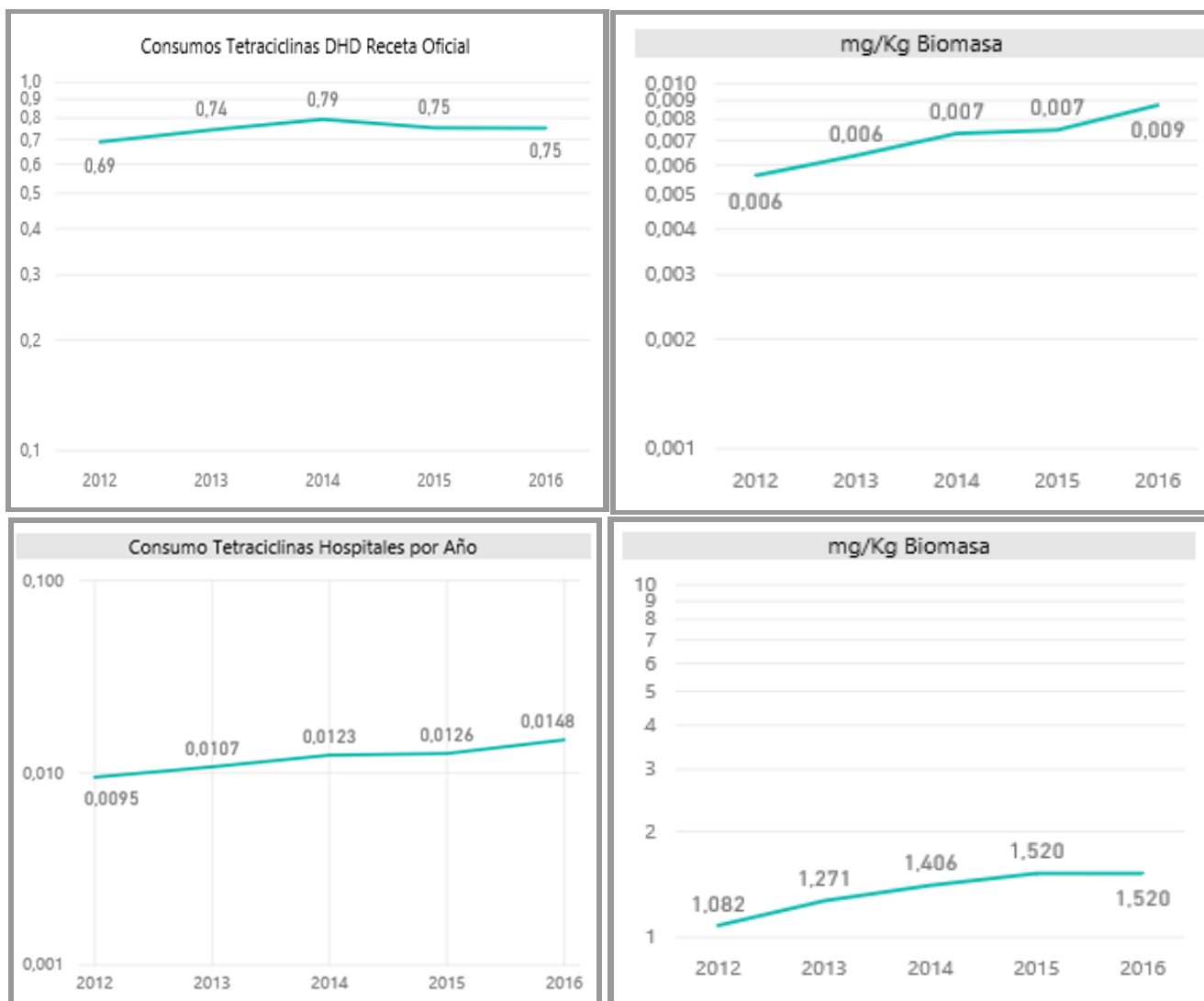


Figura 3.18: Evolución del consumo de tetraciclinas (J01A), expresado tanto en DHD (consumo en Atención Primaria-receta oficial y consumo hospitalario) como su conversión a mg/Kg de biomasa.

Consumo de antibióticos carbapenémicos (J01DH)

Al igual que las polimixinas, los carbapenemas han sufrido un importante incremento del consumo desde el año 2012. El aumento de las resistencias a antibióticos y la mayor incidencia de infecciones por microorganismos multirresistentes justificarían el incremento del uso de estos grupos de antibióticos.

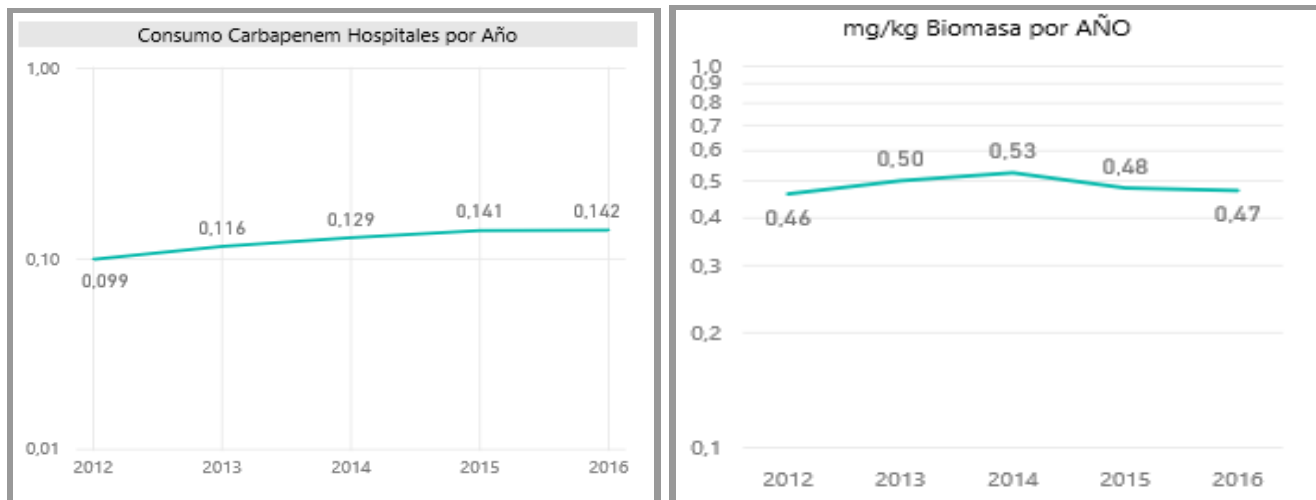


Figura 3.19: Evolución de los consumos de carbapenémicos, expresados tanto en DHD (consumo en Atención Primaria-receta oficial y consumo hospitalario) como su conversión a mg/Kg de biomasa.

Dentro de este grupo, el antibiótico más utilizado es el meropenem, posiblemente por su mayor actividad en comparación con el imipenem frente a *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*), microorganismo implicado con frecuencia en infecciones nosocomiales (figura 3.20).



Figura 3.20: Evolución de los consumos de carbapenemas expresados tanto en DHD (consumo en Atención Primaria-receta oficial y consumo hospitalario) como su conversión a mg/Kg de biomasa.

3.2. Consumo de antibióticos en sanidad animal

Introducción

La vigilancia del consumo de antibióticos de uso veterinario es imprescindible y debe estar basada en una buena red que proporcione una fuente de datos fiable y representativa del consumo real. Un buen sistema de vigilancia debe cubrir todos los ámbitos relacionados con el consumo de antibióticos: las ventas de antibióticos desde los laboratorios hasta los niveles de comercialización más cercanos al consumidor final y, por otro lado, las prescripciones veterinarias y el uso de antibióticos en granjas.

Estos tres pilares proporcionan un marco muy completo de la situación del consumo de antibióticos en animales de un país y, además, aportan información real y de calidad para la toma de decisiones que van desde el ámbito sectorial hasta un enfoque más global.

Por otro lado, un buen sistema de vigilancia permite aportar datos para los informes europeos y facilita la participación en los proyectos de reducción y uso prudente de antibióticos en cooperación con otros países. Además, este sistema es necesario para establecer el marco de consumo desde una perspectiva *One Health* e impulsar la consecución de las medidas de reducción de forma multisectorial.

Descripción del sistema de vigilancia del consumo de antibióticos

Una de las seis líneas estratégicas del PRAN es la Vigilancia del consumo de antibióticos y su resistencia. Dentro de esta línea, el sistema de vigilancia nacional del consumo de antibióticos veterinarios está basado en el sistema de análisis de consumo del ESVAC, bajo la coordinación de la EMA; se trata de un proyecto de ámbito europeo de recogida y evaluación de datos sobre la venta y el consumo de medicamentos veterinarios que contienen en su composición antibióticos como principio activo.

El proyecto ESVAC se organiza en tres actividades:

- la recogida y la validación de los datos;
- el análisis y la evaluación de los datos;
- la comunicación de los resultados obtenidos a partir del análisis de los datos.

Los datos se aportan con carácter anual y referidos al ejercicio de compra-venta del año anterior al vigente. Los datos de ventas se obtienen mediante

declaración de los laboratorios, los almacenes mayoristas, las oficinas de farmacia, los establecimientos comerciales detallistas y las entidades o agrupaciones ganaderas autorizadas para la dispensación de medicamentos veterinarios.

Estos tres últimos están obligados legalmente a proporcionar los datos que se les solicitan (*Ley 10/2013, de 24 de julio, por la que se incorporan al ordenamiento jurídico español las Directivas 2010/84/UE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 15 de diciembre de 2010, sobre farmacovigilancia, y 2011/62/UE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 8 de junio de 2011, sobre prevención de la entrada de medicamentos falsificados en la cadena de suministro legal, y se modifica la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, Art. 33*), mientras que los laboratorios los aportan con carácter voluntario.

Los datos se cargan mediante una aplicación web y se refieren al número de unidades vendidas de cada formato de medicamento en concreto, siendo siempre medicamentos de uso veterinario y que contengan en su composición antibióticos como principio activo.

Con los datos de ventas en unidades y teniendo en cuenta la concentración de principio activo de cada producto, se calculan los mg totales de antibiótico vendidos (por principio activo), pudiéndose expresar en un cómputo total o por grupos terapéuticos.

España participa en el proyecto ESVAC desde 2011. Hasta la fecha, este sistema de vigilancia del uso de antibióticos veterinarios es el único en vigor que proporciona datos de todas las especies, de todos los antibióticos veterinarios y que está validado por la EMA y estandarizado con el resto de los 29 países que forman parte del proyecto.

Los datos se proporcionan en unidades de masa (mg o toneladas) y en unidades de consumo (mg/PCU). PCU (*Population Correction Unit*) se refiere a la unidad de masa susceptible de ser tratada y 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.

En la siguiente gráfica se puede observar la evolución del cálculo total de PCU que incluye todas las especies productoras (bovino, porcino, avicultura, pequeños rumiantes, équidos, piscicultura y cunicultura), para las cuales se ha estandarizado un peso medio al momento del tratamiento y con el cual se hace el cálculo de PCU (figura 3.21).

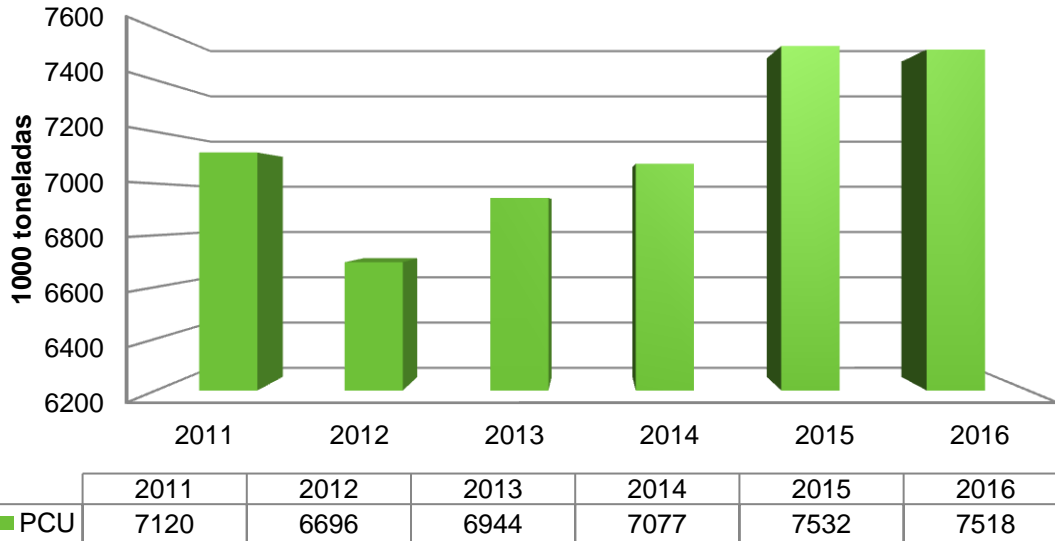


Figura 3.21: Evolución del cálculo total de PCU que incluye todos los animales productores de alimentos, incluidos équidos.

En la siguiente gráfica se puede observar la evolución de PCU en las diferentes especies productoras y desde 2010 hasta 2016 en miles de toneladas (figura 3.22).

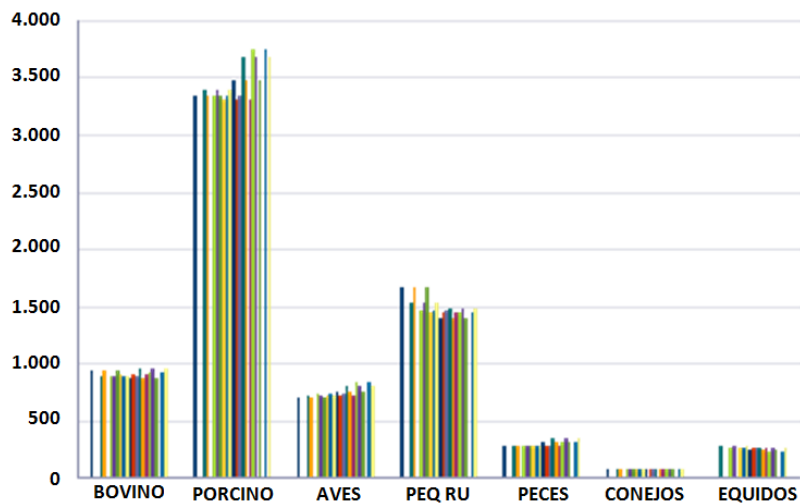


Figura 3.22: Evolución del cálculo de PCU por especies productoras desde 2010 a 2016.

Resultados de la vigilancia del total del uso de antibióticos - ESVAC

Los grupos terapéuticos recogidos, analizados y comercializados en España para uso en medicina veterinaria son los siguientes: tetraciclinas; penicilinas;

sulfonamidas; aminoglicósidos; polimixinas; macrólidos; lincosamidas; pleuromutilinas; fluoroquinolonas y otras quinolonas; trimetroprin; anfenicoles y cefalosporinas.

El indicador de consumo que se utiliza de forma estandarizada en todos los Estados miembros que participan en el proyecto ESVAC es mg/PCU, calculado de la siguiente forma:

$$\frac{\text{Cantidad de toneladas de principio activo vendidas} \times 10^9}{\text{PCU en kg}}$$

La evolución del uso total de antibióticos, incluyendo todos los grupos terapéuticos y todas las especies animales, expresado en mg/PCU se representa en la figura 3.23.

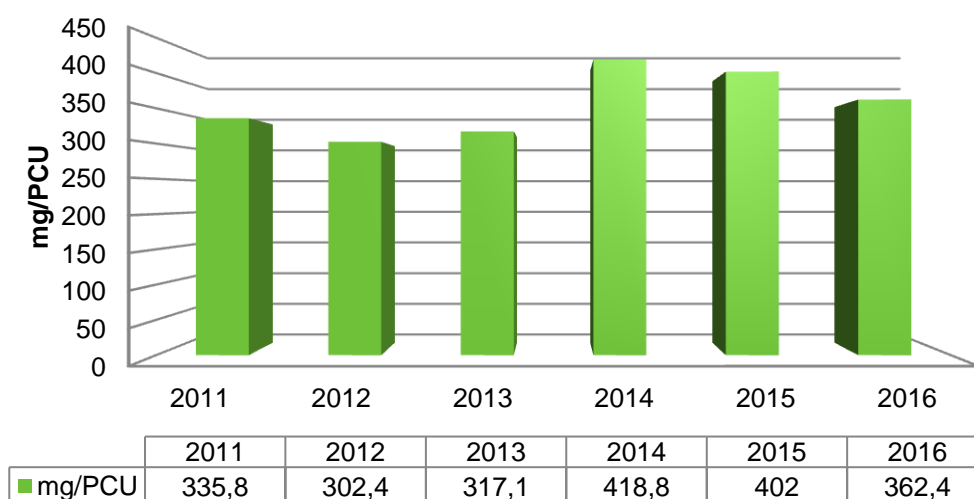


Figura 3.23: Evolución del consumo total de antibióticos veterinarios en todas las especies productoras de alimentos en mg/PCU.

En ella se puede observar una disminución del 14 % en el consumo total de antibióticos desde 2014 a 2016, periodo que coincide con la primera parte del PRAN y que tuvo como prioridad el análisis del uso de antibióticos y la reducción del mismo.

En la figura 3.24 se puede observar la evolución del uso total de antibióticos, incluyendo todos los grupos terapéuticos y todas las especies animales, y presentado en toneladas.

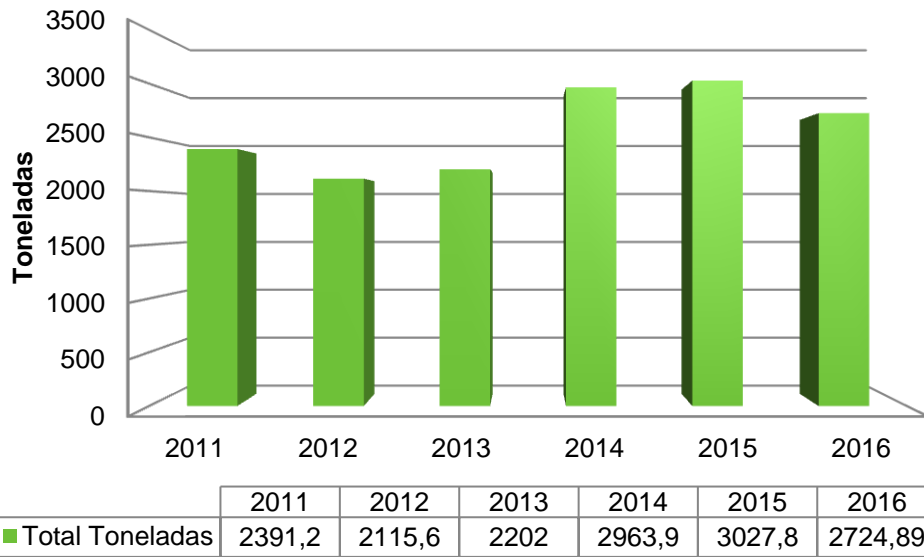


Figura 3.24: Evolución del consumo total de antibióticos veterinarios en todas las especies productoras de alimentos en toneladas.

Resultados de la vigilancia del uso de antibióticos por forma farmacéutica

En la figura 3.25 se puede observar el nivel de consumo por forma farmacéutica de los años 2015 y 2016, siendo la premezcla medicamentosa la forma farmacéutica más consumida para el cómputo total de antibióticos veterinarios. Se expresa en el total de toneladas consumidas de cada forma: inyectables; soluciones orales y premezclas medicamentosas.

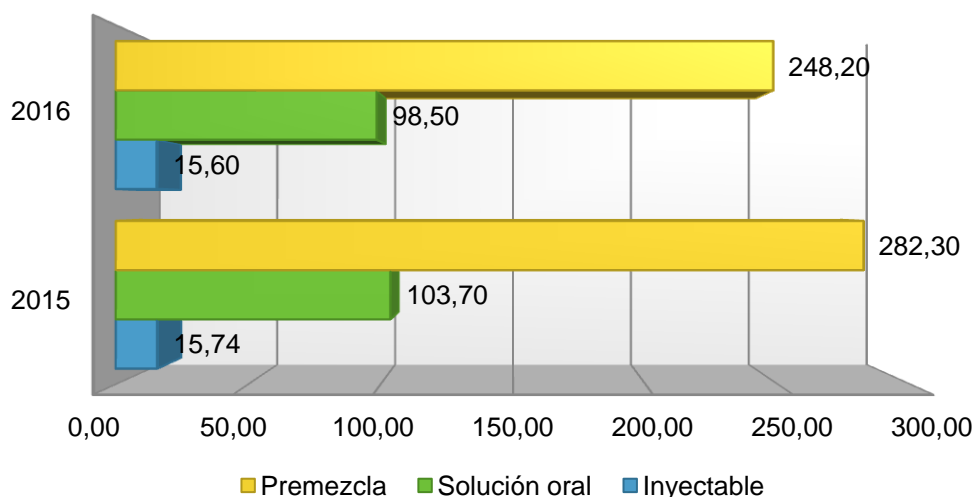


Figura 3.25: Evolución del consumo total de antibióticos veterinarios en toneladas por forma farmacéutica para los años 2015 y 2016 en todas las especies productoras de alimentos.

Resultados de la vigilancia del uso de antibióticos por grupos terapéuticos

En el presente informe se detalla la evolución del consumo de antibióticos por los grupos terapéuticos más usados tanto en medicina animal como humana, además de aquellos considerados críticos para la medicina humana.

1. Tetraciclinas: pertenecen a la Categoría 1, lo que significa que pueden ser usados como primera elección pero nunca de forma profiláctica y siempre tras un diagnóstico clínico que confirme la presencia de infección bacteriana. Se recomienda el uso de pruebas de sensibilidad para su elección. La figura 3-26 representa la evolución en el tiempo del consumo total de tetraciclinas en mg/PCU en todas las especies productoras, incluidos los équidos.

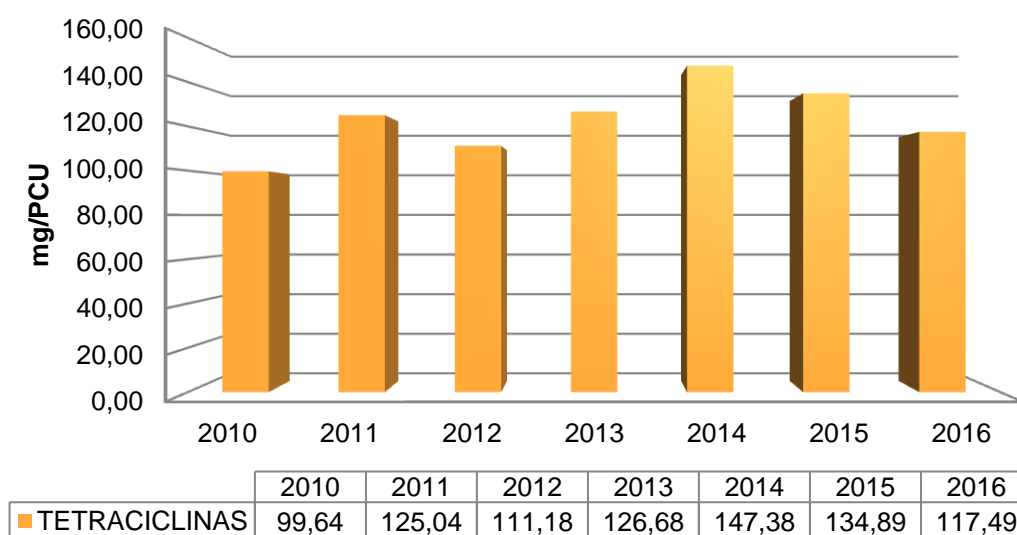


Figura 3.26: Evolución del consumo de tetraciclinas en mg/PCU.

2. Betalactámicos: la bencilpenicilina, penetamato, fenoximetilpenicilina y cloxacilina pertenecen a la Categoría 1, lo que significa que pueden ser usados como primera elección pero nunca de forma profiláctica y siempre tras un diagnóstico clínico que confirme la presencia de infección bacteriana. Se recomienda el uso de pruebas de sensibilidad para su elección.

La ampicilina, metampicilina y amoxicilina se consideran de Categoría 2, lo que significa que deben ser usados como último recurso y como tratamiento justificado con prueba diagnóstica y test de sensibilidad, ya que son antibióticos considerados de importancia crítica para la medicina humana.

La figura 3.27 representa la evolución en el tiempo del consumo total de betalactámicos en mg/PCU en todas las especies productoras, incluidos los équidos.

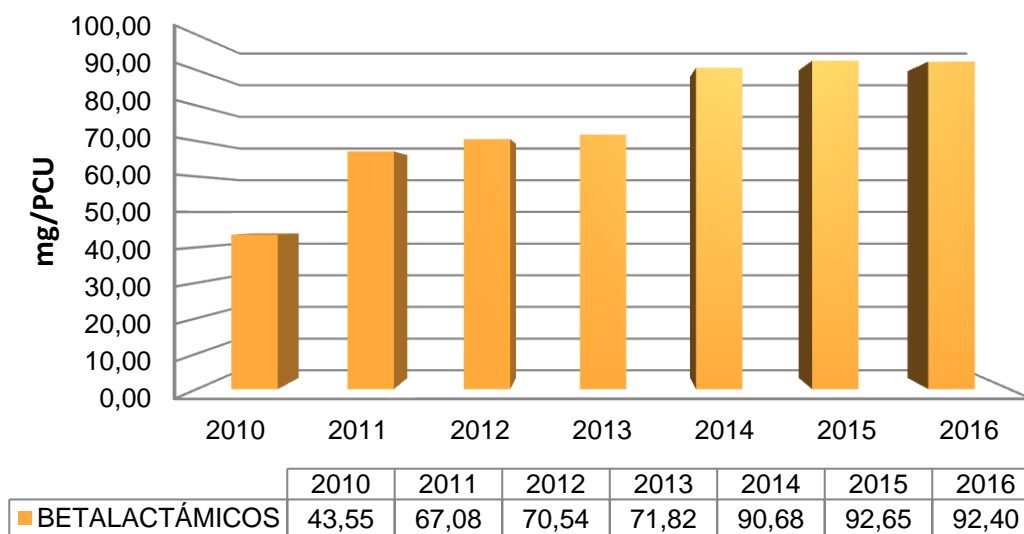


Figura 3.27: Evolución del consumo de betalactámicos en mg/PCU.

3. Polimixinas: la colistina es la principal polimixina utilizada en España y pertenece a la Categoría 2, lo que significa que deben ser usada como último recurso y como tratamiento justificado con prueba diagnóstica y test de sensibilidad, ya que es un antibiótico considerado de importancia crítica para la medicina humana.

La siguiente gráfica representa la evolución en el tiempo del consumo total de colistina en mg/PCU en todas las especies productoras, incluidos los équidos:

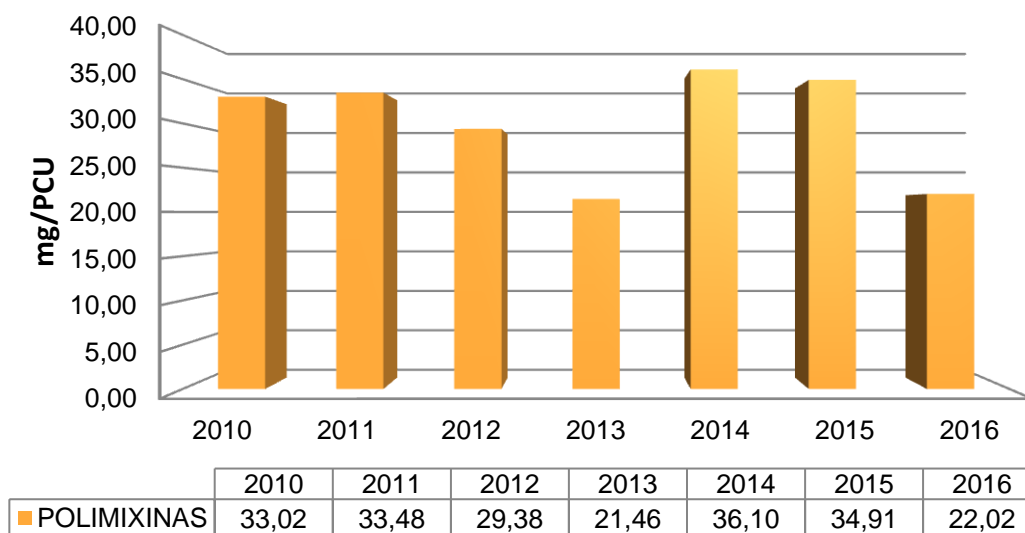


Figura 3.28: Evolución del consumo de colistina en mg/PCU.

4. Macrólidos: pertenecen a la Categoría 1, lo que significa que pueden ser usados como primera elección pero nunca de forma profiláctica y siempre tras un diagnóstico clínico que confirme la presencia de infección bacteriana. Se recomienda el uso de pruebas de sensibilidad para su elección.

La figura 3.29 representa la evolución en el tiempo del consumo total de macrólidos en mg/PCU en todas las especies productoras, incluidos los équidos:

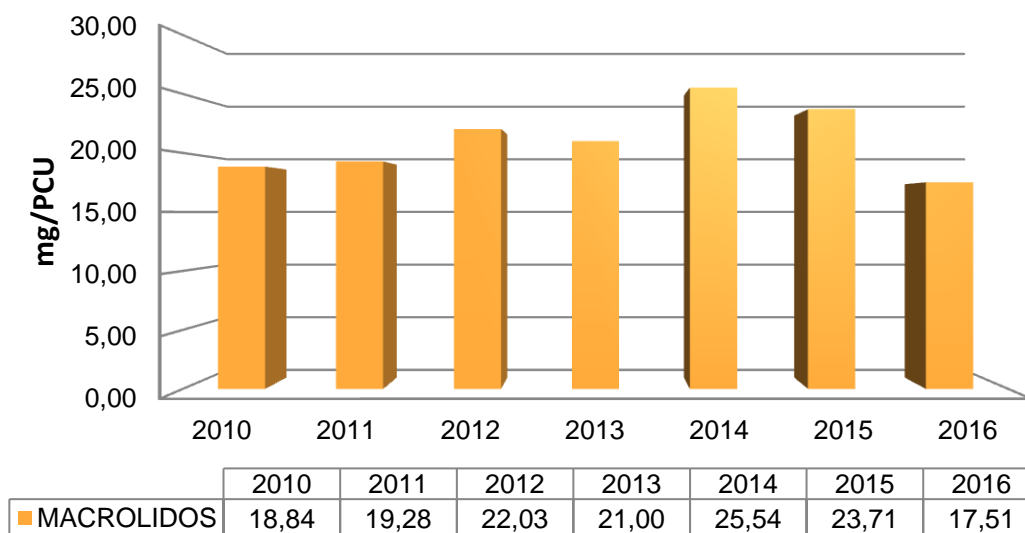


Figura 3.29: Evolución del consumo de macrólidos en mg/PCU.

5. Fluoroquinolonas y otras quinolonas: pertenecen a la Categoría 2, lo que significa que deben ser usadas como último recurso y como tratamiento justificado con prueba diagnóstica y test de sensibilidad, ya que es son antibióticos considerados de importancia crítica para la medicina humana.

La figura 3.30 representa la evolución en el tiempo del consumo total de quinolonas en mg/PCU en todas las especies productoras, incluidos los équidos:

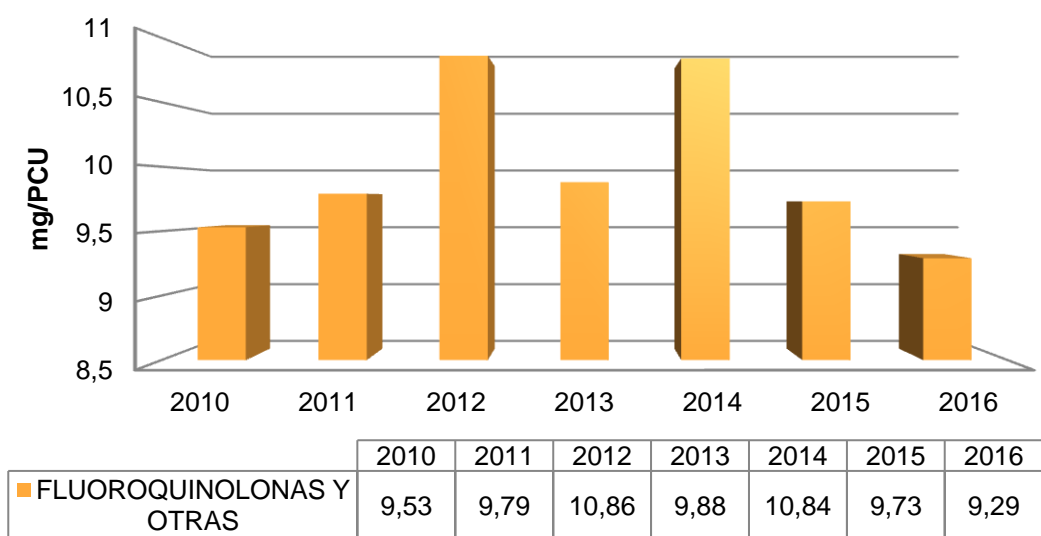


Figura 3.30: Evolución del consumo de fluoroquinolonas y otras quinolonas en mg/PCU.

6. Cefalosporinas: las cefalosporinas de 3ª y 4ª generación pertenecen a la Categoría 2.

La siguiente gráfica representa la evolución en el tiempo del consumo total de cefalosporinas en mg/PCU en todas las especies productoras, incluidos los équidos:

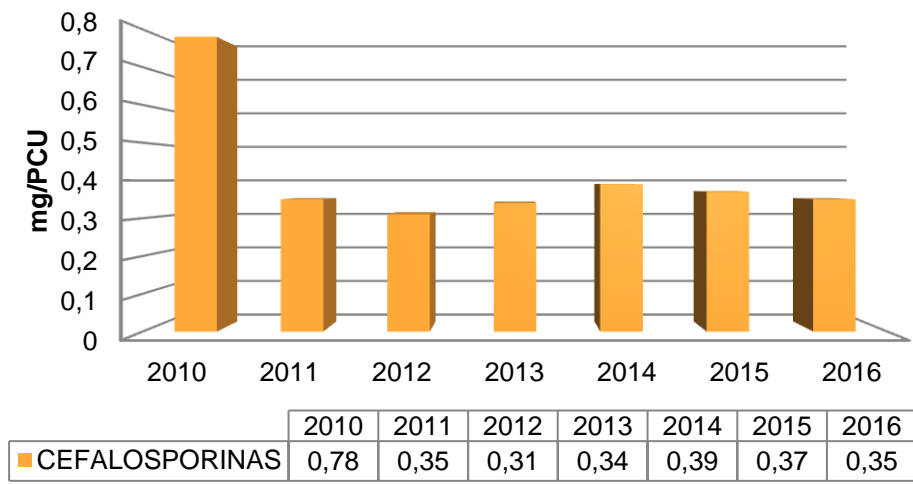


Figura 3.31: Evolución del consumo de cefalosporinas de 1ª, 2ª, 3ª y 4ª generación en mg/PCU.

Como resumen, la figura 3.32 muestra la evolución del consumo de los grupos terapéuticos más relevantes en mg/PCU:

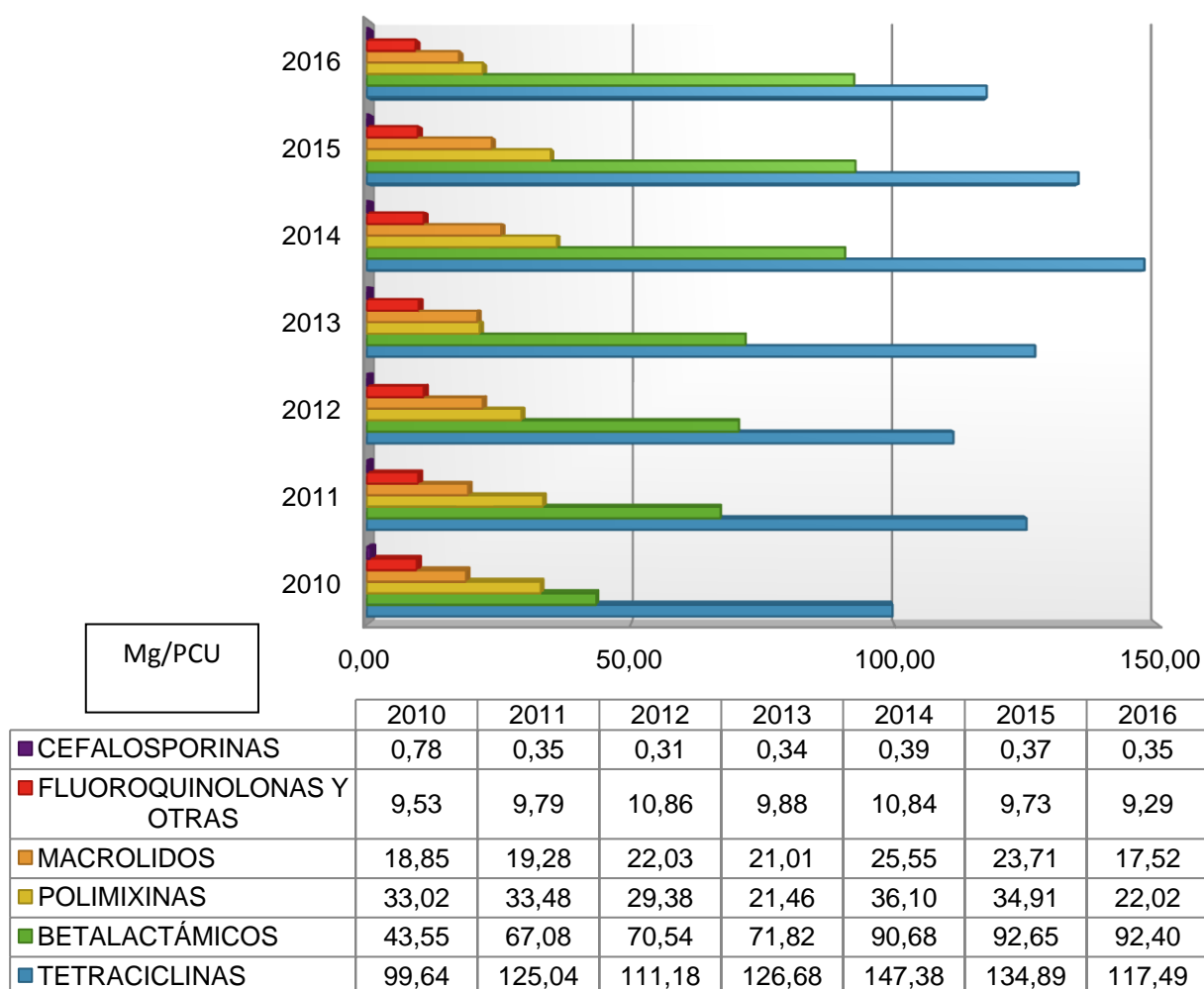


Figura 3.32: Evolución del consumo de los grupos terapéuticos más relevantes en mg/PCU.

Estratificación del consumo por especies

En el año 2015 se empezaron a recoger, por primera vez en Europa, los datos nacionales de ventas estratificados por especies de forma estimada, lo que ha permitido adquirir un conocimiento previo del consumo por sectores productores que sentará las bases de la ampliación del sistema de vigilancia del consumo.

En las figuras 3.33 hasta 3.38 se puede observar el consumo estimado por las especies productoras más relevantes y por grupo terapéutico del año 2016 (último año recogido y validado).

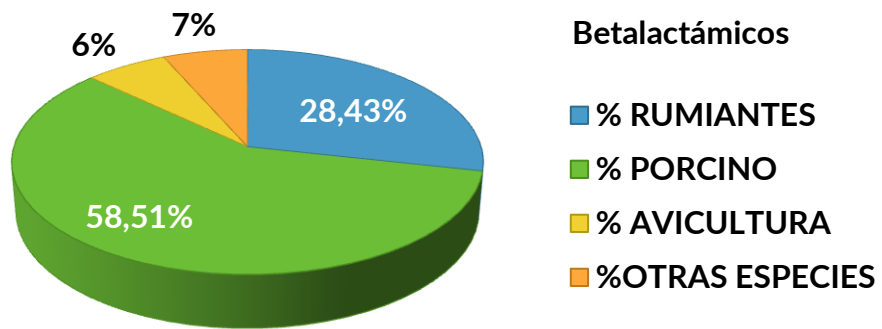


Figura 3.33: Porcentaje estimado de consumo de betalactámicos por especies en 2016.

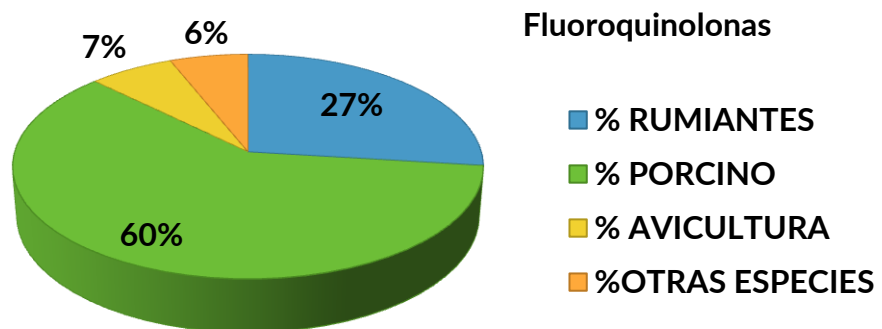


Figura 3.34: Porcentaje estimado de consumo de fluoroquinolonas por especies en 2016.

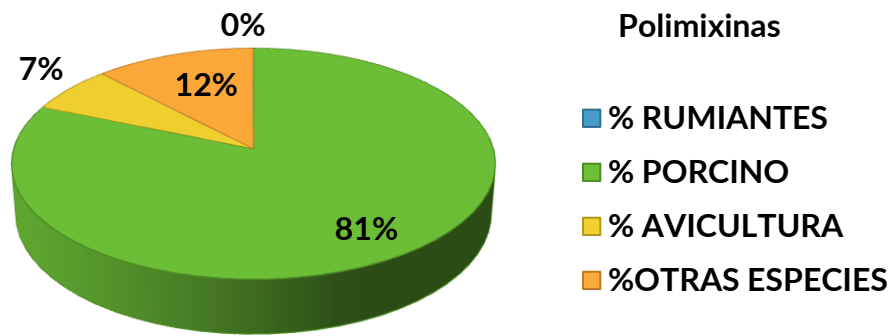


Figura 3.35: Porcentaje estimado de consumo de colistina por especies en 2016.

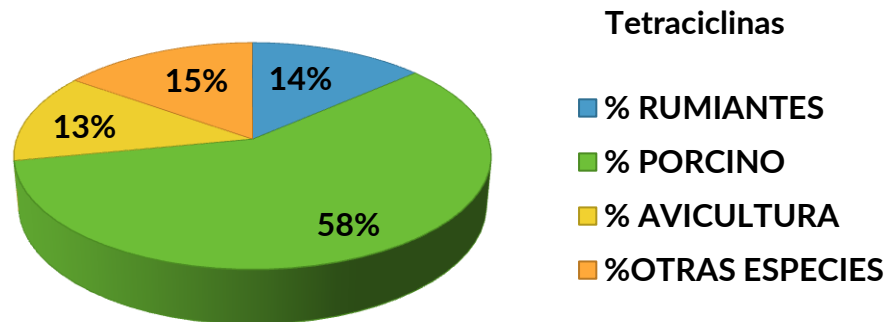


Figura 3.36: Porcentaje estimado de consumo de tetraciclinas por especies en 2016.

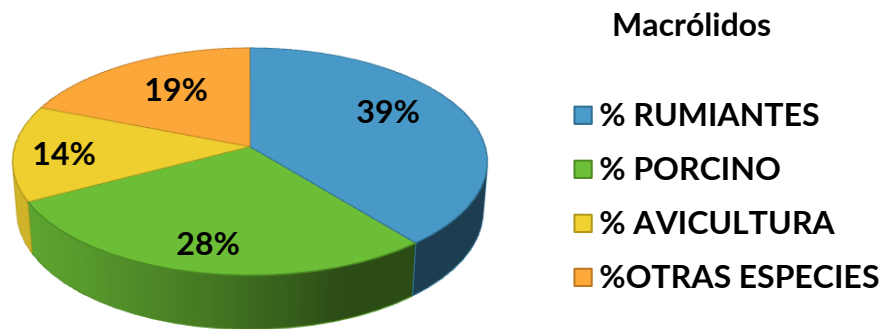


Figura 3.37: Porcentaje estimado de consumo de macrólidos por especies en 2016.

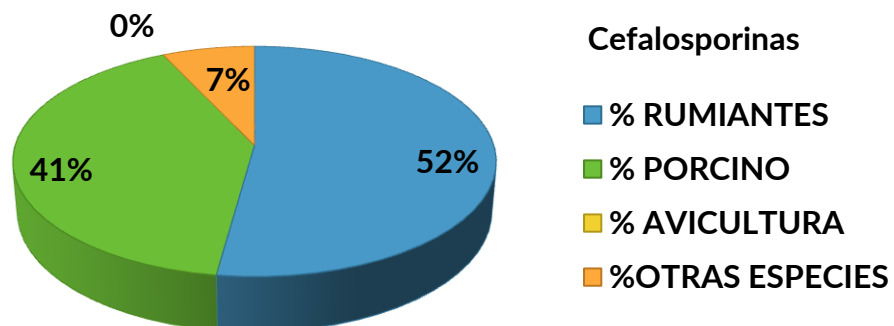


Figura 3.38: Porcentaje estimado de consumo de cefalosporinas por especies en 2016.

Acciones para mejorar el sistema español de vigilancia del consumo de antibióticos actual en veterinaria

Para poder contar con un sistema de vigilancia de consumo de antibióticos veterinarios completo y que refleje el uso real y por especies, se considera necesario cubrir tres pilares fundamentales:

- las ventas de antibióticos desde los laboratorios hasta los niveles de comercialización más cercanos al consumidor final;
- las prescripciones de antibióticos veterinarios realizadas por los veterinarios colegiados;
- el uso de antibióticos en granjas.

El sistema de vigilancia actual sólo cubre el primer pilar. Para la implementación de los otros dos se están desarrollando las siguientes acciones:

- El 17 de abril de 2018 se publicó en el Boletín Oficial de Estado (BOE) el *Real Decreto 191/2018, de 6 de abril, por el que se establece la transmisión electrónica de datos de las prescripciones veterinarias de antibióticos destinados a animales productores de alimentos para consumo humano, y se modifican diversos reales decretos en materia de ganadería.*

Su entrada en vigor está prevista en enero de 2019 y, además, modifica diversos reales decretos en materia de ganadería. El nuevo Real Decreto, que fue aprobado por el Consejo de Ministros el día 6 de abril a propuesta del Ministerio de Agricultura y Pesca, Alimentación y Medio Ambiente (MAPAMA), regula las condiciones y requisitos aplicables a la transmisión electrónica de estas prescripciones, estableciendo que los veterinarios deben proporcionar a la Administración los datos relativos a los antibióticos que prescriban a animales de consumo personas en las explotaciones en las que trabajan.

Esta nueva norma permitirá avanzar en los trabajos desarrollados en el marco del PRAN; la disponibilidad de datos cuantitativos sobre los antibióticos que se recetan a los animales de producción ayudará a mejorar la utilización de estos medicamentos y a concienciar sobre la importancia del uso prudente y sostenible de los mismos.

Para dar cumplimiento a la nueva normativa todos los veterinarios deberán comunicar a la base de datos de la autoridad competente de la comunidad autónoma en la que radique la explotación a la que se destina el medicamento o el pienso medicamentoso, por los medios electrónicos que ésta establezca, los datos mínimos que figuran en el anexo I de la normativa al prescribir antibióticos o piensos medicamentosos formulados en base a premezclas medicamentosas que sean antibióticos.

Esta comunicación debe realizarse, al menos, una vez al mes, sea la prescripción ordinaria o excepcional. En cada comunicación realizada a la base de datos, el veterinario prescriptor procederá a asignar a cada receta su número de colegiado de manera que garantice su identificación de forma única. La nueva normativa, que cuenta con un alto grado de consenso en el sector ganadero y en la organización colegial veterinaria, no afecta a los veterinarios que trabajen con animales de compañía.

- Programas REDUCE

En el año 2013 la EMA recomendó realizar un uso responsable de la colistina en animales y limitar su uso únicamente a animales enfermos y nunca como preventivo o profiláctico. Además, remarcó la importancia de establecer un sistema adecuado de vigilancia de resistencia a este antibiótico y controlar su uso en animales en función de la situación.

El 27 de julio de 2016 la EMA publicó el documento sobre el uso de colistina en la UE, donde se estableció un umbral máximo de uso de 5 mg/PCU, que deberán alcanzar los Estados miembros en un periodo de tres años, siendo deseable llegar a 1mg/PCU.

En consecuencia y teniendo en cuenta todos los antecedentes previamente citados, el 15 de septiembre de 2016 se reunieron en la sede de la AEMPS representantes de las asociaciones nacionales de veterinarios y profesionales del sector de producción porcina con el objetivo de elaborar un acuerdo para reducir el consumo de colistina.

Como resultado, se firmó el denominado Acuerdo para la Reducción Voluntaria del Consumo de Colistina en el Sector del Ganado Porcino de España⁶. Las asociaciones se comprometieron a difundir esta alianza y concienciar al sector sobre la problemática relacionada con el uso inadecuado de la colistina. Además, prestaron toda su colaboración para la creación del Programa Reduce Colistina y su difusión.

La meta principal del acuerdo es reducir el consumo de colistina en producción porcina con un objetivo cuantitativo de 5 mg/PCU en el periodo máximo de tres años, así como controlar el consumo alternativo de antibióticos como la neomicina y/o apramicina como posibles sustitutos.

Un total de 48 empresas del sector porcino, lo que supone más del 70 % de la producción nacional, se han adherido al acuerdo y han cumplido el objetivo, tal y como reflejan los datos aportados hasta la fecha, que corresponden a los años 2015, 2016 y el primer semestre de 2017.

Los resultados obtenidos del análisis de los datos aportados por las empresas adheridas al Programa Reduce Colistina se resumen en la tabla 3.1:

Tabla 3.1: Resultados del análisis de los datos aportados por las empresas.

	2015	2016	2017 (1° SEMESTRE)
MG/PCU COLISTINA	51,09	23,91	9,00
MG/PCU NEOMICINA	38,83	25,51	14,81
MG/PCU APRAMICINA	1,04	1,37	1,83

En la figura 3.39 se puede apreciar la evolución en cuanto al consumo de colistina, neomicina y apramicina, expresado en mg/PCU:

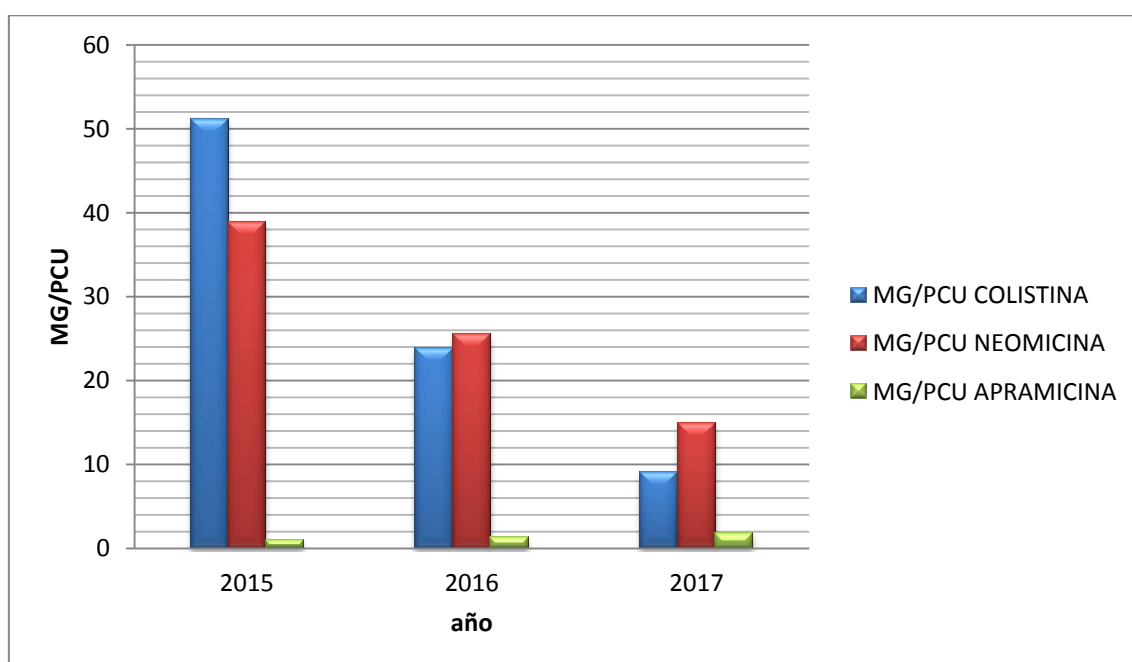


Figura 3.39: Evolución del consumo de colistina, neomicina y apramicina en mg/PCU.

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 % (figura 3.20).

El consumo de neomicina (posible alternativa a la colistina) también ha sufrido un notable descenso: de 38,83 mg/PCU en 2015 a 14,81 mg/PCU en 2017.

El consumo de apramicina (posible alternativa a la colistina) se ha mantenido relativamente constante, con un pequeño aumento de 0,5 mg/PCU que no resulta significativo pero indica que se debe mantener la vigilancia del consumo.

Desde el inicio del Acuerdo para la Reducción Voluntaria del Consumo de Colistina, la implicación del sector ha sido total, constante y voluntaria; esto ha supuesto una difusión masiva de la problemática que rodea al uso de la colistina en España y una notable concienciación de las empresas productoras.

A la luz del éxito obtenido con esta iniciativa y tras evaluar el estado del resto de sectores de producción en cuanto al consumo de antibióticos, el PRAN ha acordado la creación de acuerdos de colaboración para reducir el uso de estos medicamentos y fomentar su uso prudente con los representantes de los sectores cunícola, avícola y bovino de carne y leche.

La finalidad de los Programas REDUCE es conocer y analizar el consumo de antibióticos en granja, proponer objetivos cuantitativos y cualitativos de mejora del uso y reducción del consumo, así como definir e implantar pautas de manejo y tratamiento para promover el uso prudente de los antibióticos, evitar la proliferación de las resistencias y servir de ejemplo a otras ganaderías.

3.3. Análisis conjunto del uso de antibióticos en personas y animales

Consideraciones preliminares

Para este análisis conjunto se han utilizado los datos que figuran en la tabla 3.2. Los correspondientes a veterinaria muestran las ventas estimadas en mg/kg PCU y provienen de la información suministrada por el Departamento de Medicamentos Veterinarios de la AEMPS correspondiente al periodo 2012-2016. Se ha considerado la suma total de ventas de todos los antibióticos de acuerdo con los criterios del proyecto ESVAC y los siguientes grupos específicos de antibióticos: tetraciclinas, macrólidos, fluoroquinolonas y polimixinas.

Los datos de salud humana muestran el consumo de antibióticos (J01) en Atención Primaria (receta oficial) y la estimación del consumo hospitalario expresados en mg/kg biomasa y provienen de la información suministrada por el Departamento de Medicamentos de Uso Personas de la AEMPS correspondiente al periodo 2012-2016. Se han considerado la suma total de consumo de todos los antibióticos (J01) y los siguientes grupos específicos de antibióticos:

tetraciclinas; macrólidos; quinolonas (fluoroquinolonas y otras quinolonas) y polimixinas (sólo consumo hospitalario). En sentido estricto, los grupos establecidos en los epígrafes “fluoroquinolonas” y “quinolonas” no son totalmente asimilables, si bien se estima que el consumo de quinolonas en animales es aparentemente bajo, por lo que el epígrafe “fluoroquinolonas” sería un buen estimador de “quinolonas”.

Tabla 3.2: Datos utilizados para comparar el consumo de antibióticos entre personas (Atención Primaria más datos hospitalarios) y animales.

	Año				
	2012	2013	2014	2015	2016
Personas (AT+H)					
FQ	12,1	11,5	11,2	11,3	11,1
MACRÓLIDOS	5,8	5,2	5,3	5,9	5,8
POLIMIXINAS	0,08	0,09	0,10	0,12	0,13
TETRACICLINAS	0,47	0,51	0,54	0,49	0,48
TOTAL	124,7	127,3	136	139,1	136,4
Animales (JIACRA)					
FQ	10,9	9,9	10,7	9,8	9,3
MACRÓLIDOS	22,1	21	25,9	23,7	17,5
POLIMIXINAS	29,9	21,4	36,1	34,9	22
TETRACICLINAS	111,7	127,1	147,4	135,4	110,3
TOTAL	308,5	317	420,6	402,4	335,1

La distribución conjunta de los datos se representa en las figuras 3.40 hasta 3.44, cuyo análisis visual nos permite hacer varias observaciones.

La figura 3.40 muestra el consumo total de antibióticos con dos agrupaciones de los datos, una de valores más bajos, que corresponde a los años 2012 y 2013, y otra de valores superiores en 2014 y 2015. En conjunto, parece por tanto que el consumo total de antibióticos ha aumentado en ambos sectores entre dichos periodos.

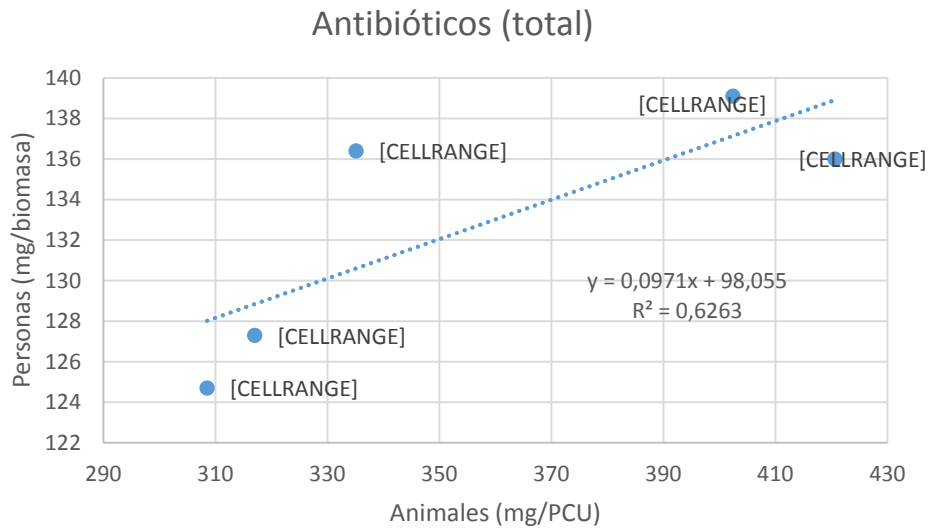


Figura 3.40: Distribución conjunta del consumo de antibióticos en personas y en animales.

Las figuras 3.41 hasta 3.44 reflejan la evolución conjunta en los cuatro grupos de antibióticos anteriormente mencionados. El patrón más claro es el de las fluoroquinolonas (figura 3.41), en el que se aprecia una disminución paralela del consumo en ambos sectores, especialmente considerando los dos extremos incluidos en el análisis (2012 y 2016). En los otros tres grupos no se detecta ningún patrón conjunto de evolución, si bien en el caso de la tetraciclina se aprecia una tendencia creciente de los datos representados que no se corresponde con ningún patrón temporal y en el caso de los macrólidos una tendencia inversa (aumento del consumo en animales y descenso en el de personas) que tampoco se acompaña de temporalidad, puesto que en los últimos tres años ha habido un aumento del consumo de macrólidos en Atención Primaria.

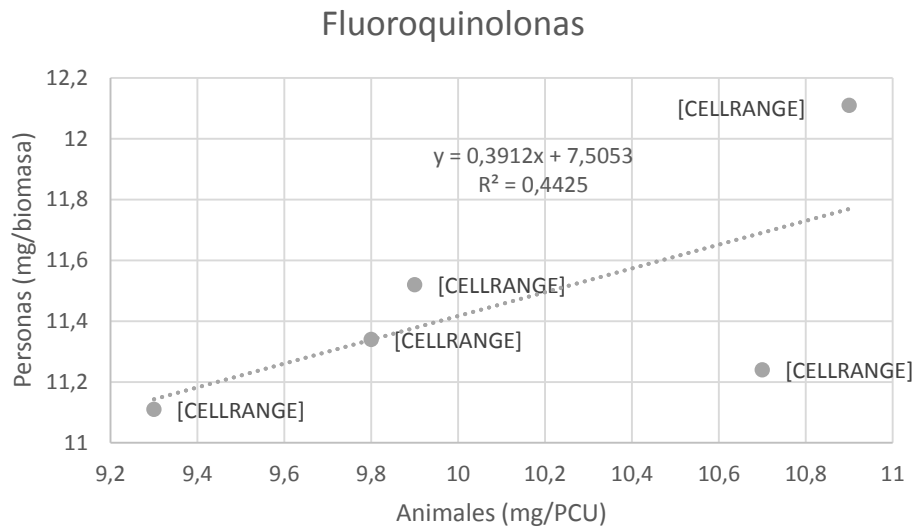


Figura 3.41: Distribución conjunta del consumo de fluoroquinolonas en personas y animales.

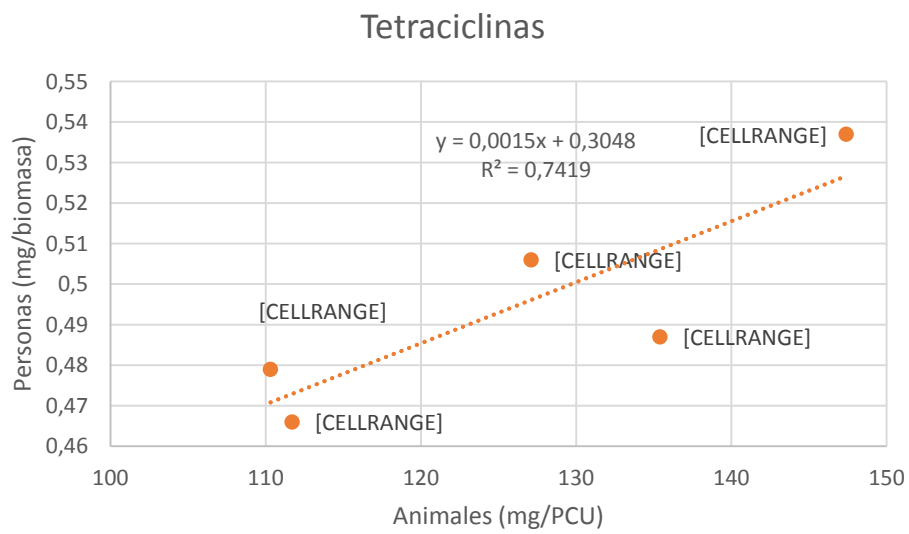


Figura 3.42: Distribución conjunta del consumo de tetraciclinas en personas y animales.

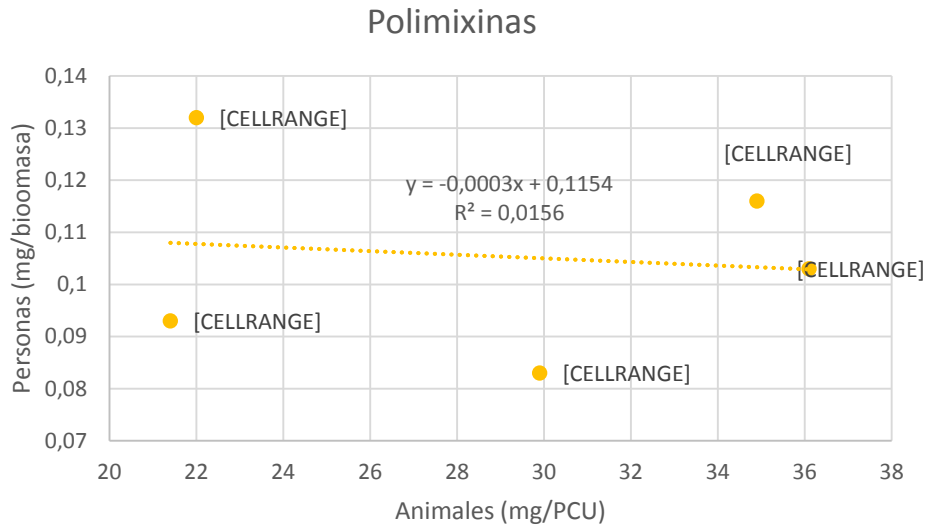


Figura 3.43: Distribución conjunta del consumo de polimixinas en personas y animales.

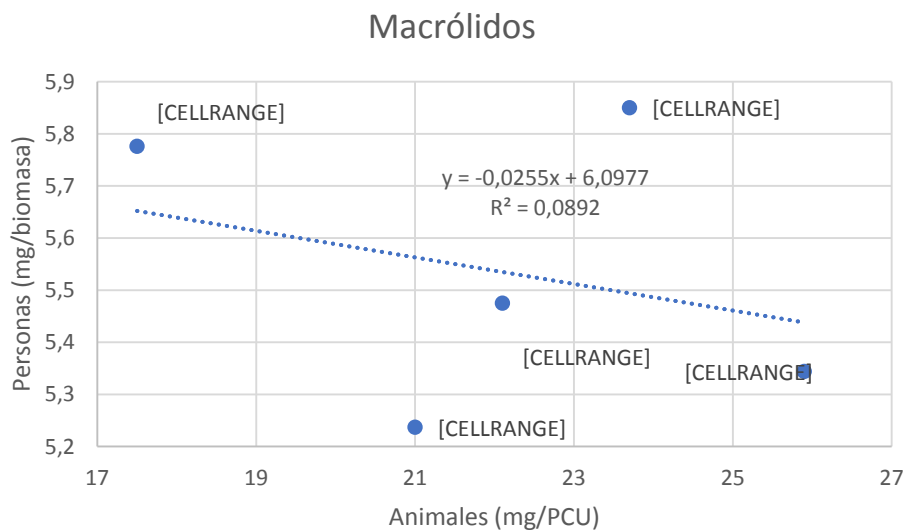


Figura 3.44: Distribución conjunta del consumo de macrólidos en personas y animales.

Por último, se ha realizado un análisis de correlación lineal calculando los coeficientes de Pearson (análisis paramétrico), de Kendall y de Sperman (análisis no paramétrico) con el programa IBM SPSS Statistics versión 22, cuyos datos se resumen en la tabla 3.3, y que concuerda con el análisis visual de los datos, aunque en ningún caso la correlaciones sean estadísticamente significativas (nivel de confianza, 95 %).

Tabla 3.3: Coeficientes de correlación de Pearson y de Kendall-Spearman (entre paréntesis el nivel de significancia).

Antibiótico	Pearson (sig.)	Kendal y Spearman (sig.)
Total	0,791 (0,11)	0,6 (0,14) / 0,7 (0,19)
Tetraciclinas	0,861 (0,06)	0,6 (0,14) / 0,8 (0,10)
Macrólidos	-0,299 (0,31)	0 (0,5) / 0 (0,5)
Quinolonas/FQ	0,665 (0,11)	0,6 (0,07) / 0,7 (0,09)
Polimixinas	-0,125 (0,42)	0 (0,5) / 0,1 (0,43)

Comparación de la evolución del consumo de antibióticos por grupos terapéuticos en sanidad animal y salud humana

1. Tetraciclinas:

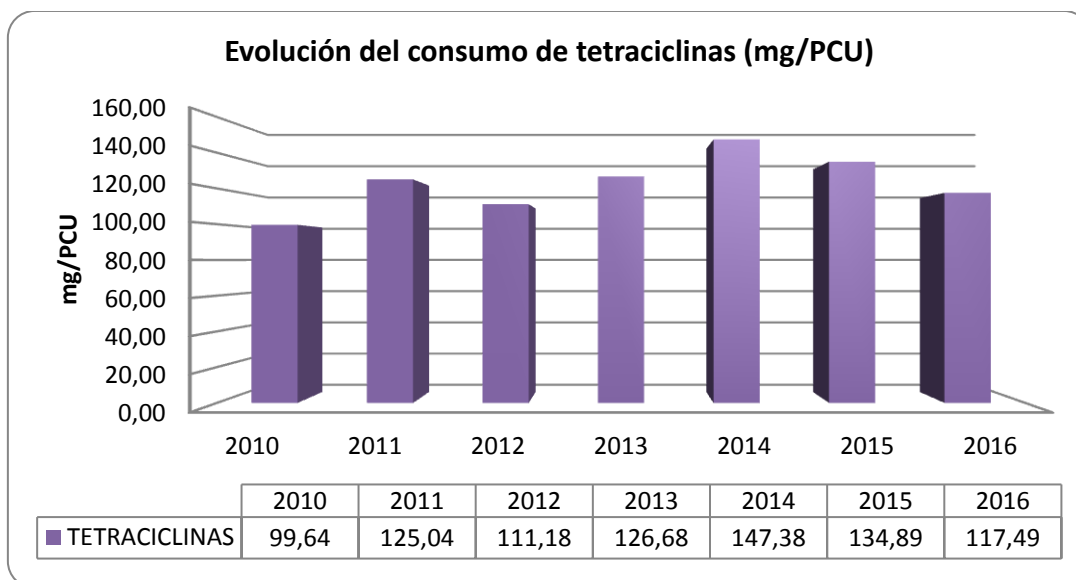


Figura 3.45: Evolución del consumo de tetraciclinas (mg/PCU) en sanidad animal.

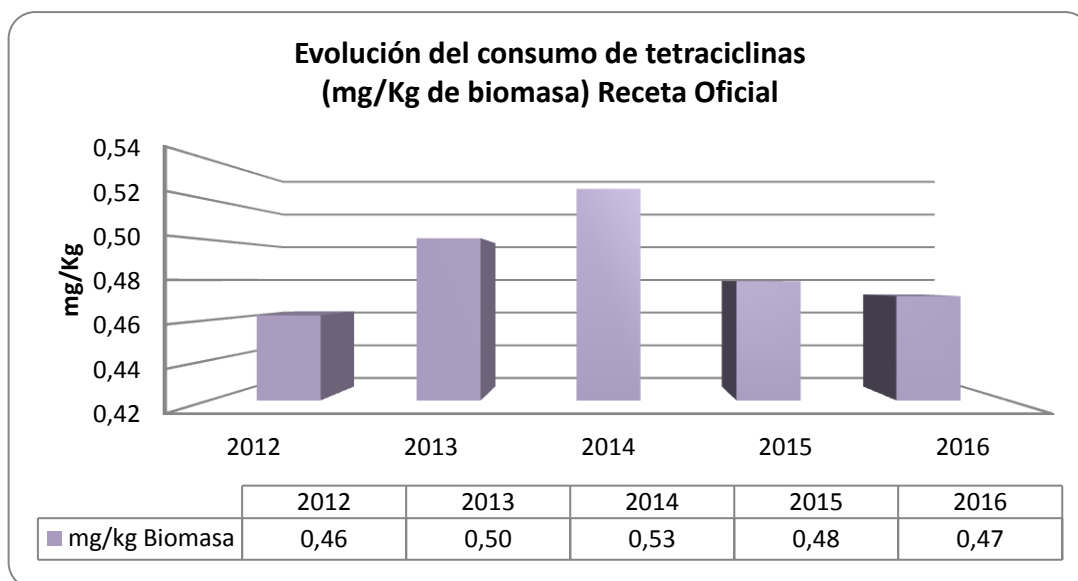


Figura 3.46: Evolución del consumo de tetraciclinas (mg/Kg de biomasa), Atención Primaria, sólo receta oficial) en salud humana.

2. Betalactámicos:

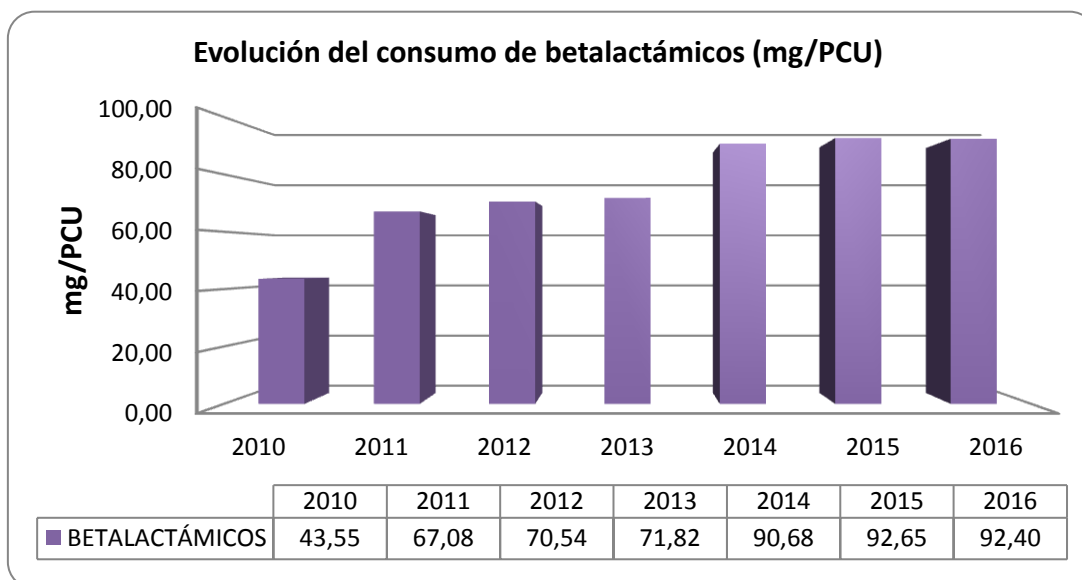


Figura 3.47: Evolución del consumo de betalactámicos (mg/PCU) en sanidad animal.

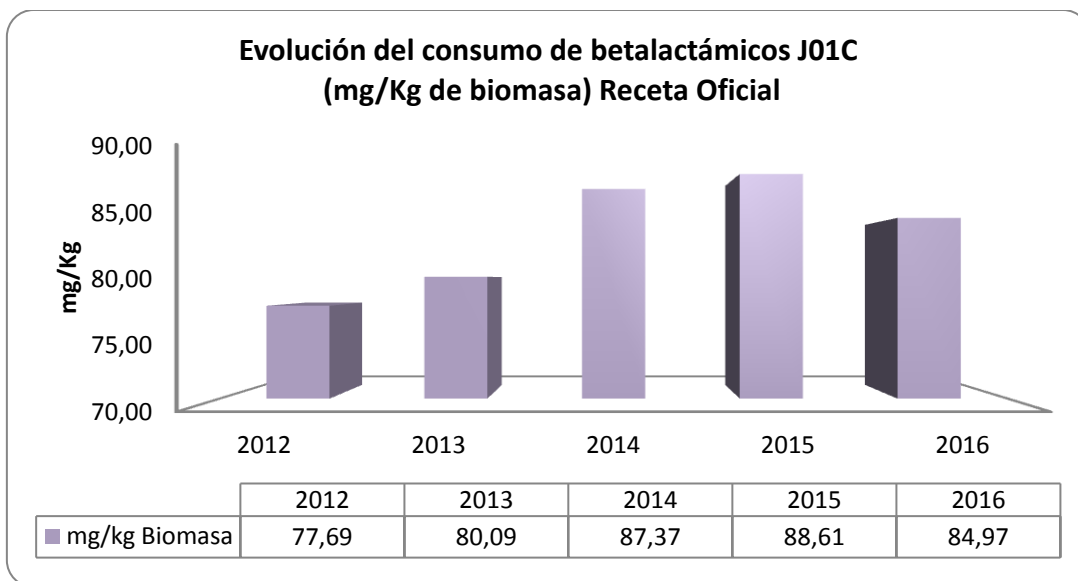


Figura 3.48: Evolución del consumo de betalactámicos J01C (mg/Kg de biomasa, Atención Primaria, sólo receta oficial) en salud humana.

3. Polimixinas: la colistina.

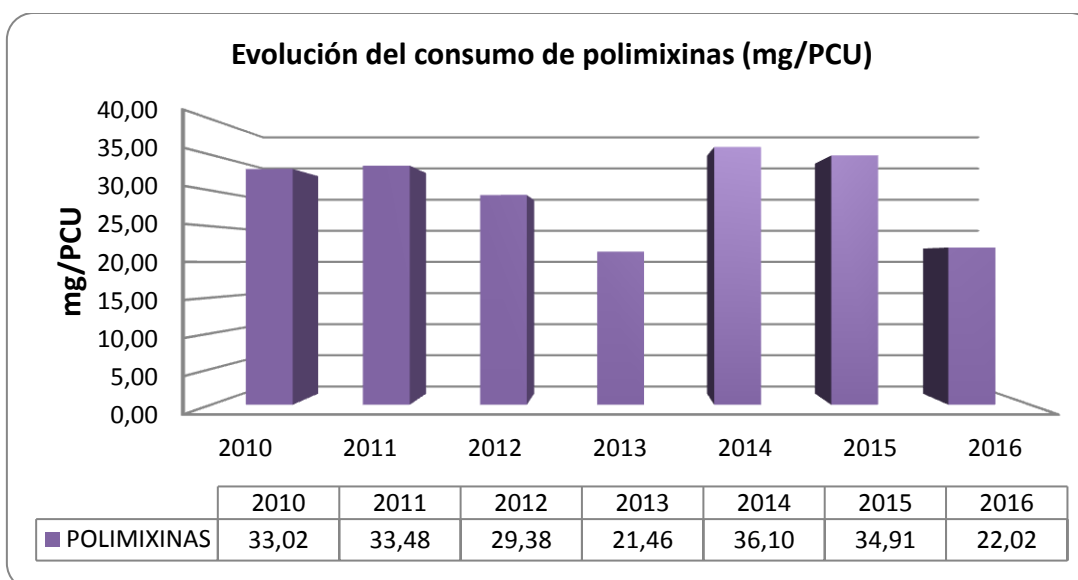


Figura 3.49: Evolución del consumo de polimixinas (mg/PCU) en sanidad animal.

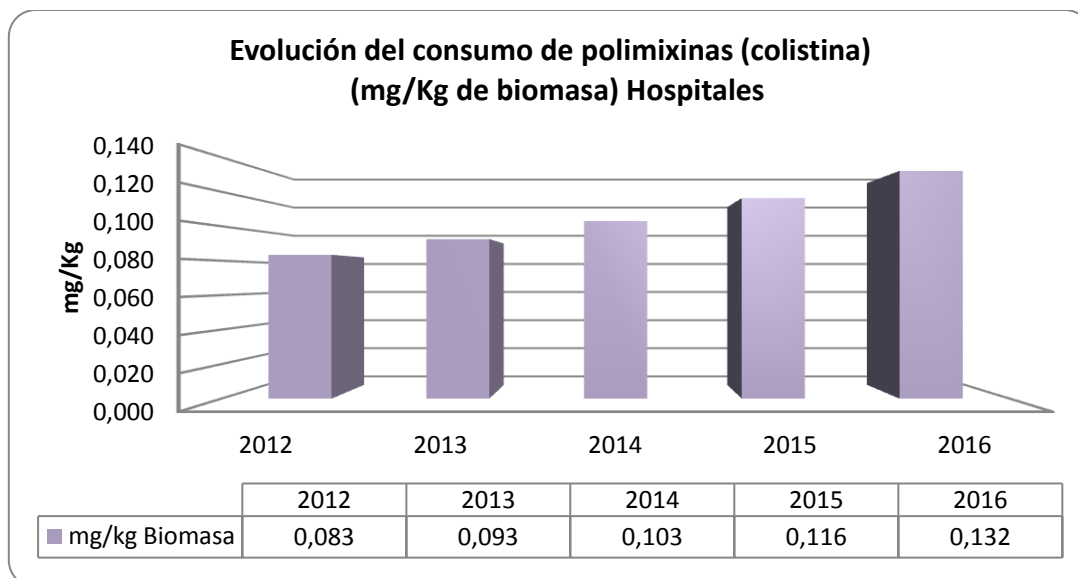


Figura 3.50: Evolución del consumo de polimixinas (colistina, mg/Kg de biomasa, ámbito hospitalario) en salud humana.

4. Macrólidos

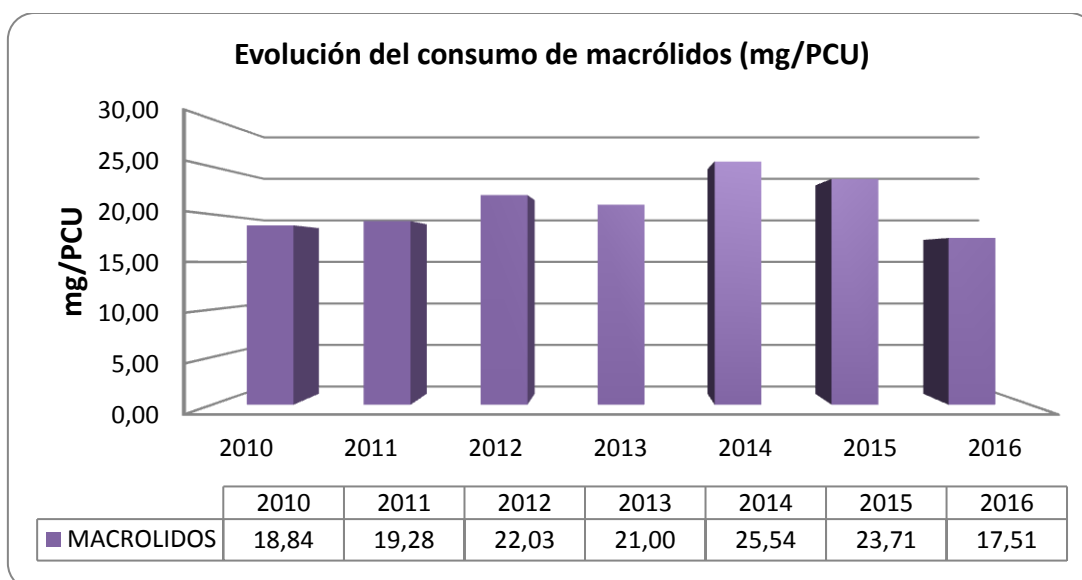


Figura 3.51: Evolución del consumo de macrólidos (mg/PCU) en sanidad animal.

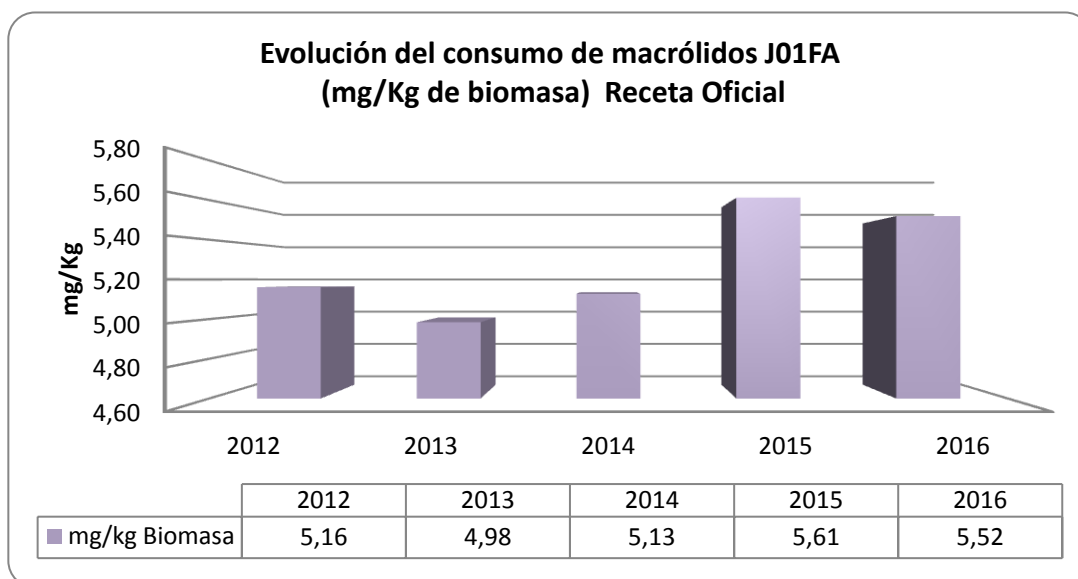


Figura 3.52: Evolución del consumo de macrólidos J01FA (mg/Kg de biomasa, Atención Primaria, sólo receta oficial).

5. Fluoroquinolonas y otras quinolonas

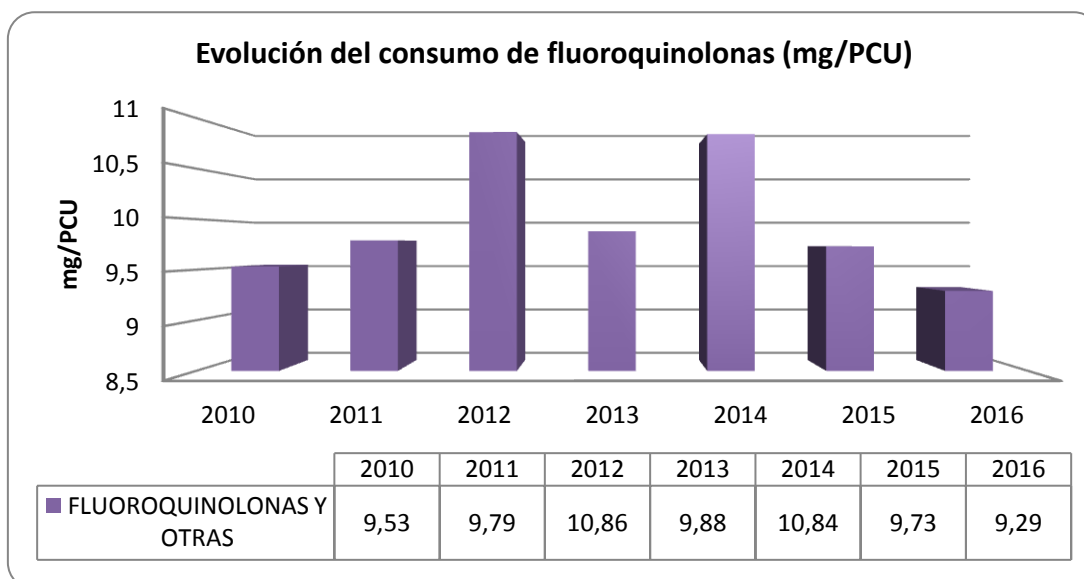


Figura 3.53: Evolución del consumo de fluoroquinolonas (mg/PCU) en sanidad animal.

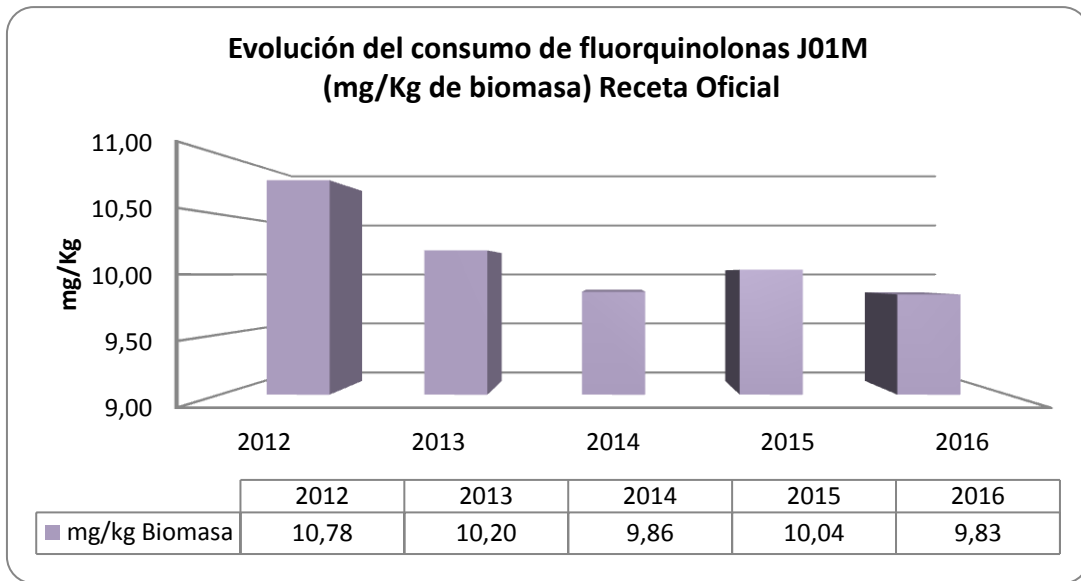


Figura 3.54: Evolución del consumo de fluoroquinolonas J01FA (mg/Kg de biomasa, Atención Primaria, sólo receta oficial).

4. Resistencia a antibióticos en personas y animales productores de alimentos

4.1. Consideraciones metodológicas e información incluida

Resistencia a antibióticos en *E. coli* y *K. pneumoniae* procedentes de personas

La red *European Antimicrobial Resistance Surveillance Net* (EARS-Net) es la red oficial europea de vigilancia de la resistencia a antibióticos en patógenos invasivos. Coordinada por el ECDC desde 2010, en la actualidad recoge información de 31 países, 460 laboratorios y 1300 hospitales. El sistema de vigilancia es continuo, no basado en cortes de prevalencia.

EARS-Net es una red formada por la suma de las redes nacionales establecidas en los diferentes países europeos. La red española funciona de acuerdo con las recomendaciones generales de EARS-Net y está constituida por una red de hospitales centinela, representativos de la geografía española, que recogen datos de infecciones invasivas (sangre y líquido cefalorraquídeo) causadas por bacterias con un alto impacto clínico y una gran capacidad de desarrollar resistencia a antibióticos. Dicha información se envía con una periodicidad cuatrimestral al Laboratorio de Referencia e Investigación en Resistencia a Antibióticos del Centro Nacional de Microbiología (CNM) del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) para su análisis y posterior envío al ECDC. Los patógenos sometidos a vigilancia por EARS-Net en la actualidad son: *Escherichia coli* (*E. coli*), *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*), *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium*. La cobertura poblacional de EARS-Net en España es de 20.500.000 habitantes, en torno al 30 % de la población en 2016, y a nivel europeo es alrededor de 100 millones de personas.

El panel que se utiliza es recomendado por el ECDC para la vigilancia de la resistencia en *Salmonella* y *Campylobacter* spp.²

Durante los años 2012-2016, han remitido datos de vigilancia a la red española de EARS-Net, 44 hospitales distribuidos de forma homogénea por toda la geografía española.

El protocolo de EARS-Net establece la recogida de los datos de sensibilidad antibiótica de los informes emitidos por los laboratorios de microbiología con fines clínicos. Sólo se recoge el primer aislado por paciente y año, y una vez

recopilados y depurados se elabora un archivo conjunto que se envía al ECDC de Estocolmo mediante la aplicación informática TESSy. El ECDC elabora un informe anual con todos los datos europeos de EARS-Net, que se publica generalmente en torno al 18 de noviembre, Día Europeo para el Uso Prudente de los Antibióticos. Además EARS-Net dispone de una base de datos interactiva que puede ser consultada en todo momento⁸.

Cada laboratorio de EARS-Net España, determina la sensibilidad a antibióticos e interpreta sus resultados con los métodos y criterios de interpretación que habitualmente utiliza en la rutina. En cualquier caso, en todos los hospitales se utilizan sistemas de microdilución comercial. Los datos cuantitativos (concentraciones mínimas inhibitorias) son remitidos prospectivamente al CNM donde se incorporaron a una base de datos común mediante la aplicación del programa de uso libre WHONET de la Organización Mundial de la Salud; asimismo se procede a su validación y al análisis de los resultados según las utilidades al efecto del mismo programa. Para este informe, los resultados de sensibilidad se han interpretado según los criterios establecidos por *Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI)* en 2017⁹. En este informe se ha considerado resistencia a un antibiótico como la ausencia de sensibilidad (sensibilidad intermedia y resistencia) a dicho antibiótico.

Análisis estadísticos

La comparación de la prevalencia de resistencia a antibióticos entre los distintos grupos y las medidas de asociación se calculó mediante la prueba del Chi-cuadrado aplicada a tendencias evolutivas, con un intervalo de confianza (IC) del 95 %.

La fortaleza de la asociación entre el consumo y la resistencia a antibióticos se calculó mediante análisis de regresión lineal. Se utilizaron datos de consumo específicos (comunitario, hospitalario o total) de cada familia de antibióticos en función de la especie bacteriana analizada; dicha información se detalla en cada uno de los apartados. La prevalencia de la resistencia se transformó en el logaritmo natural de la odds de la resistencia (log odds). En todas las comparaciones se rechazó la hipótesis nula con una $p \leq 0,05$. El análisis estadístico se realizó con el programa informático GraphPad Prism 7.

Control de calidad

Todos los laboratorios participantes en EARS-Net se someten a un control de calidad externo anual organizado por UK-NEQAS (*National External Quality Assessment Service of Microbiology*).

Cada año se envían 6 microorganismos liofilizados que corresponden a seis de las especies bacterianas vigiladas por la red. Los resultados se pueden consultar usando el código individual que NEQAS asigna a cada centro. Se considera de la mayor importancia para la red la participación de todos los miembros en estos controles de calidad europeos gratuitos. El certificado oficial de participación avalado por NEQAS/ECDC de cada centro, también se reenvía a los participantes que hayan realizado y hayan enviado los resultados del control a NEQAS. Se recomienda a todos los participantes que estas cepas del control de calidad externo sean incluidas en el control de calidad interno realizado regularmente por cada laboratorio.

Resistencia a antibióticos en *Salmonella* y *Campylobacter* spp. procedentes de personas

El Laboratorio de Referencia e Investigación en enfermedades bacterianas transmitidas por alimentos recibe aislados de *Salmonella* y *Campylobacter* spp. remitidos de forma voluntaria por diferentes laboratorios clínicos del Sistema Nacional de Salud para su caracterización. Se realiza el test de susceptibilidad a antibióticos al 50 % de los aislados recibidos. Se han incluido en el estudio 12.249 aislados de *Salmonella* spp. (2011-2016) y 1.485 aislados de *Campylobacter* spp.

Resistencia a antibióticos en *Salmonella*, *Campylobacter* y *E. coli* spp. procedentes de animales

El MAPAMA coordina el informe anual de fuentes y tendencias de zoonosis y agentes zoonóticos, de acuerdo con la Directiva (CE) 99/2003, sobre vigilancia de zoonosis y agentes zoonóticos, particularmente *Salmonella* spp. y *Campylobacter* spp y sus resistencias asociadas., a las que se añade el análisis de resistencias de cepas comensales de *E. coli* intestinales, en seguimiento a las recomendaciones dadas por la EFSA en sus prescripciones técnicas *Technical specifications on the harmonised monitoring and reporting of antimicrobial resistance in Salmonella, Campylobacter and indicator E. coli and Enterococcus spp. bacteria transmitted through food*.

Para este informe se han incluido 3.070 cepas de *Salmonella* spp., 1.560 cepas de *Campylobacter* spp. y 2.042 cepas de *E. coli* aislados de diferentes especies animales.

Para las cepas aisladas de animales, los antibióticos examinados para el seguimiento de los perfiles fenotípicos de sensibilidad/resistencia son similares a los utilizados, para el mismo fin, en el panel de medicina humana, pero siguiendo los puntos de corte epidemiológicos (ECOFFS) de EUCAST incluidos en la Decisión 2013/652/UE, sobre seguimiento y notificación de la resistencia de las bacterias zoonóticas y comensales a los antibióticos.

En la tabla 4-1 se muestran los puntos de corte epidemiológico del sistema EUCAST (ECOFF) –tanto para *Salmonella* spp. y *E. coli*, como para *Campylobacter coli* y *Campylobacter jejuni*– que se han utilizado para la clasificación de las cepas incluidas en este informe dentro de la categoría sensible o de la categoría resistente.

Tabla 4.1: Puntos de corte epidemiológico del sistema EUCAST (ECOFF) para la clasificación de las cepas dentro de las categorías sensible o resistente.

Antibiótico	Acrónimo	ECOFF R (µg/mL)		
		<i>Salmonella</i> spp. y <i>E. coli</i>	<i>Campylobacter</i> <i>coli</i>	<i>Campylobacter</i> <i>jejuni</i>
Ampicilina	(AMP)	>8	-	-
Azitromicina	(AZM)	>16	>0.5	>0.25
Cefotaxima	(CTX)	>0.5	-	-
Ceftazidima	(CAZ)	>2	-	-
Cloranfenicol	(CHL)	>16	-	-
Ciprofloxacino	(CIP)	>0.064	>0.5	>0.5
Colistina	(COL)	>2	-	-
Eritromicina	(ERY)	-	>8	>4
Gentamicina	(GEN)	>2	>2	>2
Meropenem	(MEM)	>0.125	ND	ND
Sulfametoxazol	(SMX)	ND	-	-
Tetraciclina	(TCY)	>8	>2	>1

Tigeciclina	(TGC)	>1	-	-
Trimetoprim	(TMP)	>2	-	-
Cefepime	(FEP)	ND	-	-
Cefoxitina	(FOX)	>8	-	-
Amoxicilina	(AMX)	>4	-	-
Ceftriaxona	(CRO)	ND	-	-
Ertapenem	(ETP)	>0.064	-	-
Ácido nalidíxico	(NAL)	>16	-	-

4.2 Análisis de la resistencia en aislados de *Salmonella* spp.

Limitaciones del estudio:

- Debido al bajo número de aislados de los serotipos menos frecuentes se ha llevado a cabo un análisis detallado de los serotipos Typhimurium (considerando de forma conjunta la variante bifásica y monofásica) y Enteritidis (5.328 y 3.945 aislados respectivamente) y un análisis conjunto de *Salmonella* spp.
- En aislados animales se han realizado análisis categorizados en el caso de *Salmonella* spp. para las serovariedades Typhimurium (270 cepas, unificando las fórmulas antigénicas monofásicas y bifásicas), Enteritidis (234 cepas), el resto de las serovariedades más prevalentes (428 cepas, en las que se incluyen las serovariedades Hadar, Infantis y Virchow, que junto con las dos precedentes están incluidas en el Reglamento –CE– N° 1003/2005 de la Comisión de 30 de junio de 2005, en el que se establecen los objetivos de reducción de dichos serotipos en gallinas reproductoras de *Gallus gallus*).
- Adicionalmente se ha considerado incluir también en animales la serovariedad Kentucky (222 cepas, aisladas casi exclusivamente de muestras aviarias, tanto de pavos como de pollos) por su perfil fenotípico de resistencias a antibióticos de alta importancia para medicina humana y veterinaria.
- El panel de vigilancia ha sufrido modificaciones a lo largo del periodo analizado, por lo que los antibióticos ensayados han variado en los

diferentes años de estudio. Entre los cambios cabe mencionar que azitromicina, cefepime, cefotaxima, cefotaxima + ácido clavulánico, ceftazidima, ceftazidima + ácido clavulánico, ceftazidima, ertapenem, meropenem y tigeciclina se han incluido en el panel a partir de 2014, mientras que estreptomicina, florfenicol y kanamicina sólo estuvieron presentes en los paneles previos a 2014.

- En la vigilancia de la resistencia en sanidad animal en los años pares se recogen muestras de avicultura mientras que en los impares porcino y bovino, por lo que en el caso de *Salmonella* y *Campylobacter* spp. los datos pueden estar sesgados o limitados a la hora de hacer análisis a lo largo de los años o análisis por especie animal.

Perfiles de resistencias en cepas de *Salmonella* spp. aisladas de personas

Cefalosporinas 3^a y 4^a generación

La resistencia a cefotaxima ha sufrido un aumento significativo en el último año analizado con respecto a los años anteriores. Este aumento se debe principalmente al aumento de la resistencia en la serovariedad Typhimurium. No obstante el porcentaje de cepas resistentes se mantiene inferior al 2,5% (tabla 4.2 y figura 4.1).

Tabla 4.2: Porcentajes de resistencia a cefalosporinas de 3 y 4^a generación.

Año	<i>Salmonella</i> spp.	<i>Salmonella</i> Enteritidis	<i>Salmonella</i> typhimurium
2011	0,04	0,00	0,00
2012	1,64	0,36	2,31
2013	1,39	0,16	1,74
2014	1,35	0,18	1,95
2015	0,74	0,16	0,94
2016	1,37	0,21	2,37

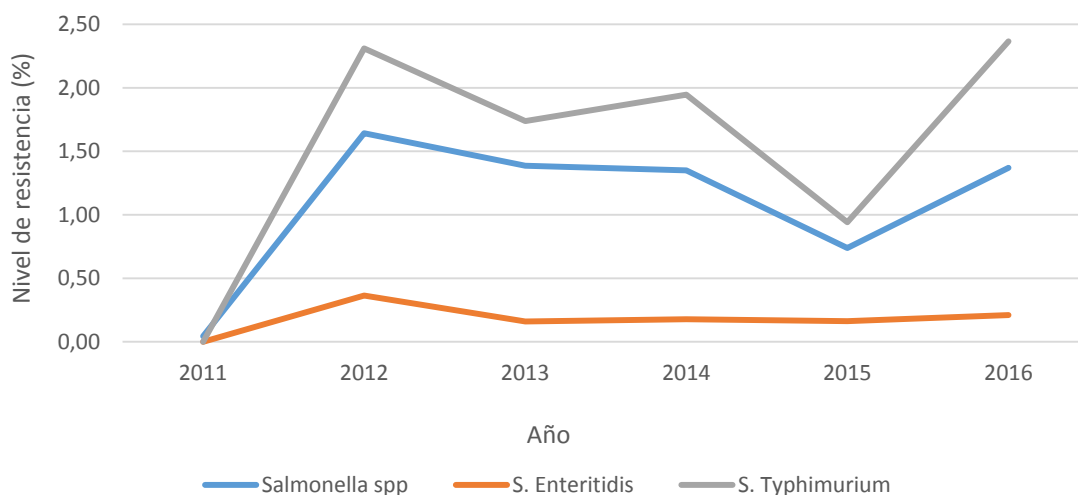


Figura 4.1: Evolución de la resistencia a cefalosporinas de 3^a y 4^a generación en aislados de *Salmonella* spp., *Salmonella* Enteritidis y *Salmonella* Typhimurium en el periodo 2011-2016.

Fluoroquinolonas y otras quinolonas

En el periodo estudiado se observa un descenso estadísticamente significativo en el porcentaje de cepas resistentes a ciprofloxacino para *Salmonella* spp. y *Salmonella* Enteritidis. Sin embargo, durante este periodo el porcentaje de cepas resistentes de *Salmonella* Typhimurium se ha mantenido siempre bajo (tabla 4.3 y figura 4.2).

Tabla 4.3: Porcentajes de resistencia a fluoroquinolonas y otras quinolonas.

Año	<i>Salmonella</i> spp.	S. Enteritidis	S. Typhimurium
2011	21,14	56,33	8,75
2012	23,04	60,29	6,82
2013	20,36	42,49	7,67
2014	25,07	61,10	4,38
2015	15,64	33,01	6,17
2016	17,66	27,56	8,15

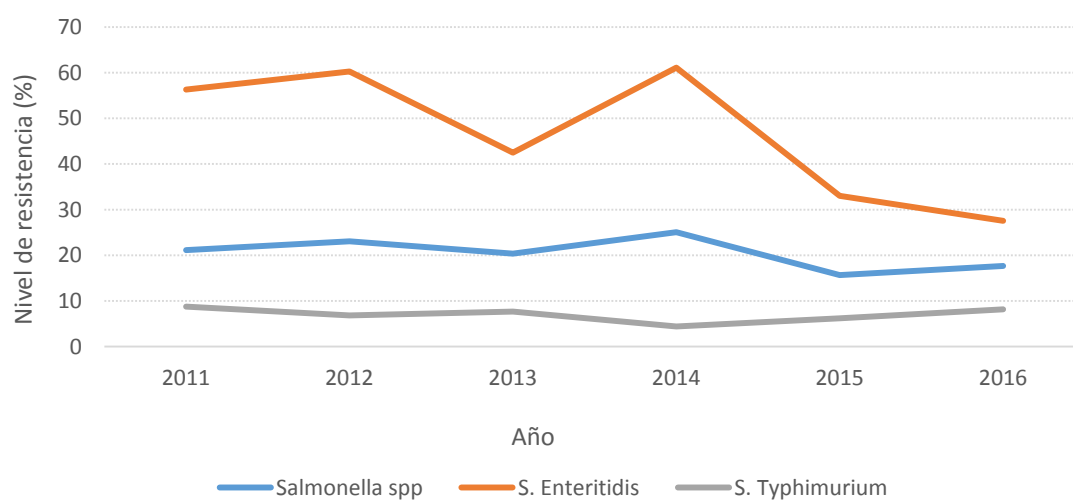


Figura 4.2: Evolución de la resistencia a fluoroquinolonas y otras quinolonas en aislados de *Salmonella* spp, *Salmonella* Enteritidis y *Salmonella* Typhimurium en el periodo 2011-2016.

Tetraciclinas

En el caso de la resistencia a tetraciclina, el porcentaje de cepas resistentes es significativamente más alto en el caso de *Salmonella* Typhimurium que en el de *Salmonella* Enteritidis (tabla 4.4 y figura 4.3).

Tabla 4.4: Porcentajes de resistencia a tetraciclina.

Año	<i>Salmonella</i> spp.	S. Enteritidis	S. Typhimurium
2011	34,78	2,86	80,02
2012	46,43	2,73	86,14
2013	45,52	1,76	80,47
2014	44,60	1,78	82,12
2015	41,27	2,27	76,65
2016	35,30	0,95	82,35

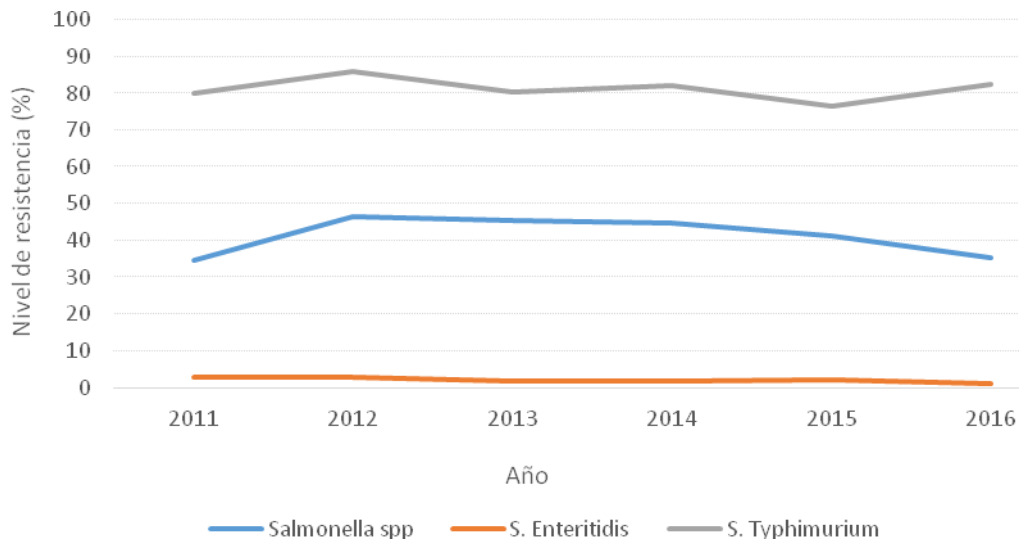


Figura 4.3: Evolución de la resistencia a tetraciclinas en aislados de *Salmonella* spp., *Salmonella* Enteritidis y *Salmonella* Typhimurium en el periodo 2011-2016.

Carbapenémicos

Para imipenem, se ha observado una disminución estadísticamente significativa, basado en el análisis por el Chi-cuadrado de la tendencia, de la resistencia desde 2012 a 2015 en *Salmonella* spp. y *Salmonella* Typhimurium, pero no en *Salmonella* Enteritidis (tabla 4.5 y figura 4.4).

Tabla 4.5: Porcentajes de resistencia a carbapenémicos.

Año	<i>Salmonella</i> spp.	S. Enteritidis	S. Typhimurium
2011	0,04	0,00	0,00
2012	1,41	0,32	2,45
2013	1,39	0,16	1,74
2014	1,35	0,18	1,95
2015	0,76	0,17	0,95
2016	0,90	0,26	1,22

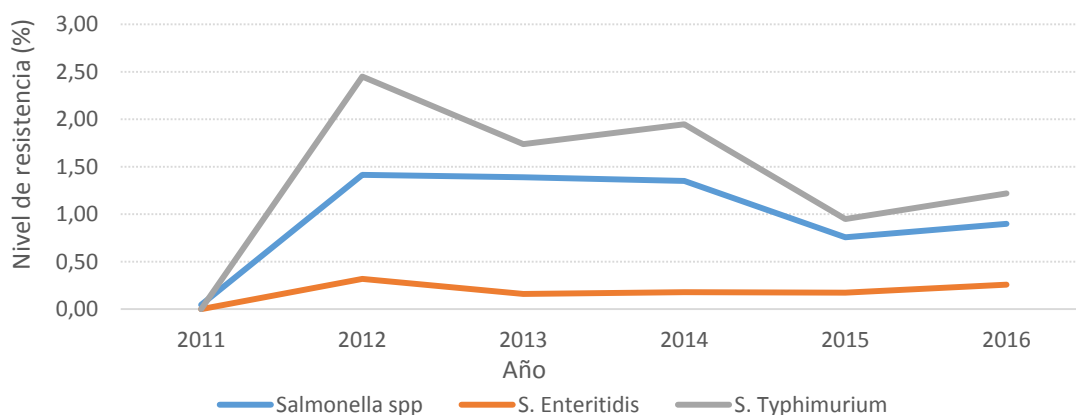


Figura 4.4: Evolución de la resistencia a carbapenémicos en aislados de *Salmonella* spp., *Salmonella* Enteritidis y *Salmonella* Typhimurium en el periodo 2011-2016.

Perfiles de resistencias en cepas de *Salmonella* spp. aisladas de animales

Cefalosporinas de 3^a generación

En la tabla 4.6 y en la figura 4.5 se muestran los porcentajes anuales de resistencias frente a cefalosporinas de 3^a generación de las cepas de *Salmonella* spp., *Salmonella* Enteritidis, *Salmonella* Typhimurium, *Salmonellas* zoonóticas y *Salmonella* Kentucky aisladas de animales.

Tabla 4.6: Porcentaje anual de resistencias fenotípicas frente a cefalosporinas de 3^a generación de las cepas de *Salmonella* spp, *Salmonella* Enteritidis, *Salmonella* Typhimurium, *Salmonella* zoonóticas y *Salmonella* Kentucky.

Año	<i>Salmonella</i> spp.	S. Enteritidis	S. Typhimurium	S. zoonóticas	S. Kentucky
2011	0,53	0,00	0,00	0,00	0,00
2012	1,48	0,00	5,26	2,56	0,00
2013	0,54	0,00	2,33	1,92	0,00
2014	0,61	0,00	0,00	0,85	1,59
2015	1,68	0,00	1,10	0,00	6,06
2016	1,81	0,00	0,00	0,00	0,00

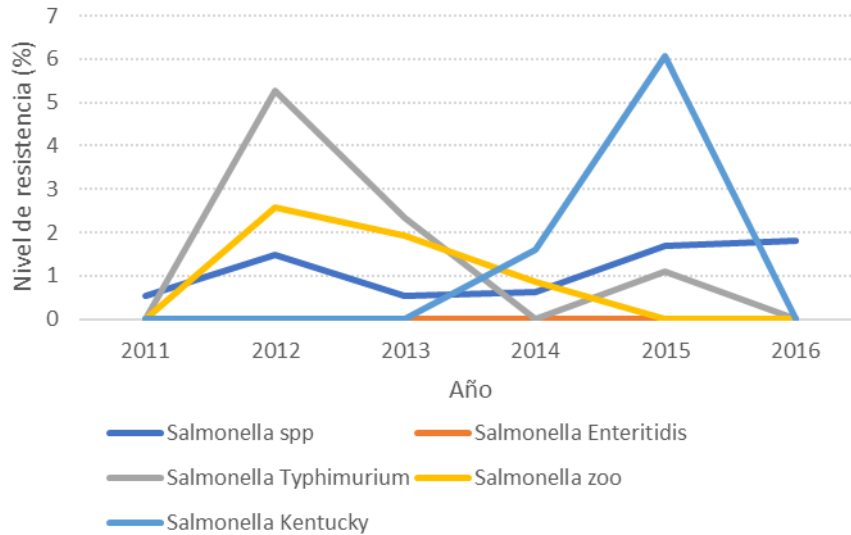


Figura 4.5: Evolución del porcentaje anual de resistencias frente a cefalosporinas de 3ª generación de las cepas de *Salmonella* spp., *Salmonella* Enteritidis, *Salmonella* Typhimurium, *Salmonella* zoonóticas y *Salmonella* Kentucky.

En la figura 4.5 puede verse el incremento significativo de resistencias a cefalosporinas de 3ª generación en el caso de *Salmonella* Typhimurium durante 2012 y en el de *Salmonella* Kentucky durante 2015. Con las excepciones antes mencionadas, el porcentaje de resistencias a cefalosporinas de 3ª generación se ha mantenido por debajo del 3 % en la práctica totalidad de las cepas de *Salmonella* analizadas durante los años 2011-2016.

Fluoroquinolonas

En la tabla 4.7 y en la figura 4.6 se muestran los porcentajes anuales de resistencias frente a fluoroquinolonas de las cepas de *Salmonella* spp., *Salmonella* Enteritidis, *Salmonella* Typhimurium, *Salmonella* zoonóticas y *Salmonella* Kentucky aisladas de animales.

Tabla 4.7: Porcentaje anual de resistencias fenotípicas frente a fluoroquinolonas de las cepas de *Salmonella* spp., *Salmonella* Enteritidis, *Salmonella* Typhimurium, *Salmonella* zoonóticas y *Salmonella* Kentucky.

Año	<i>Salmonella</i> spp.	S. Enteritidis	S. Typhimurium	S. zoonóticas	S. Kentucky
2011	47,86	53,73	25,00	60,00	60,00
2012	49,63	26,67	18,42	66,67	61,54
2013	51,61	39,13	6,98	61,54	84,62
2014	64,63	51,28	27,50	77,97	96,83
2015	47,86	50,00	10,99	61,54	98,48
2016	48,44	42,11	19,05	73,68	98,39

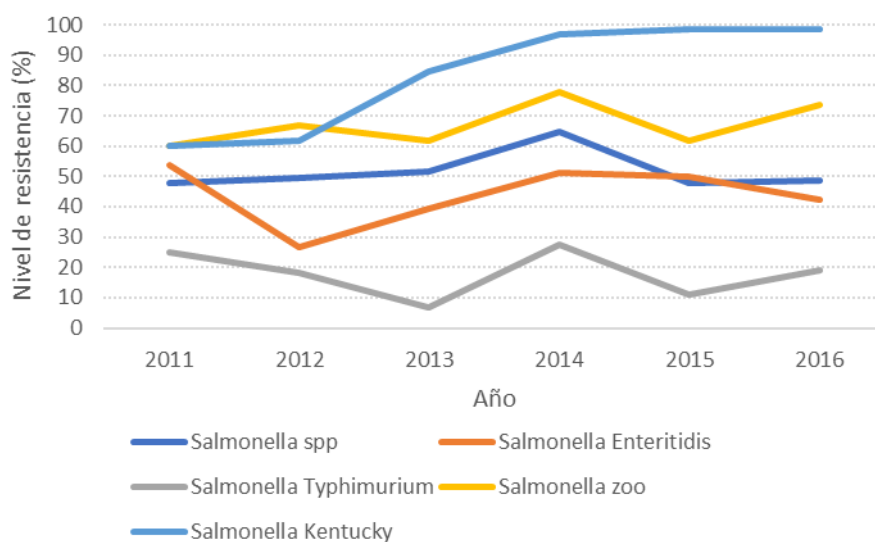


Figura 4.6: Evolución del porcentaje anual de resistencias frente a fluoroquinolonas de las cepas de *Salmonella* spp., *Salmonella* Enteritidis, *Salmonella* Typhimurium, *Salmonella* zoonóticas y *Salmonella* Kentucky.

En la figura 4.6 puede verse el elevado porcentaje de resistencias a fluoroquinolonas de todas las serovariedades de *Salmonella*, por encima del 40 %, salvo en el caso de la serovariedad Typhimurium que se ha mantenido en porcentajes de resistencia a fluoroquinolonas inferiores al 30 % durante todo el periodo de estudio. Es alarmante el porcentaje de resistencias a fluoroquinolonas próximo al 100 % en el caso de *Salmonella* Kentucky desde 2014 hasta la actualidad.

Polimixinas

En la tabla 4.8 y en la figura 4.7 se muestran los porcentajes anuales de resistencias frente a colistina de las cepas de *Salmonella* spp., *Salmonella* Enteritidis, *Salmonella* Typhimurium, *Salmonellas* zoonóticas y *Salmonella* Kentucky aisladas de animales.

Tabla 4.8: Porcentaje anual de resistencias fenotípicas frente a colistina de las cepas de *Salmonella* spp., *Salmonella* Enteritidis, *Salmonella* Typhimurium, *Salmonella* zoonóticas y *Salmonella* Kentucky.

Año	<i>Salmonella</i> spp.	S. Enteritidis	S. Typhimurium	S. zoonóticas	S. Kentucky
2011	4,28	17,91	0,00	0,00	0,00
2012	5,68	40,00	0,00	2,56	0,00
2013	2,42	21,74	4,65	0,00	0,00
2014	6,25	69,23	2,50	0,85	0,00
2015	0,31	0,00	0,00	0,00	0,00
2016	2,30	31,58	2,38	0,00	0,00

En la figura 4.7 puede verse que el porcentaje de resistencias a colistina ha sido muy bajo para todas las serovariedades de *Salmonella* spp., con la salvedad de *Salmonella* Enteritidis, serovariedad que llegó a porcentajes de resistencia por debajo del 40 %, salvo en el año 2014. Esta menor sensibilidad a colistina de la serovariedad Enteritidis la hace diferente al resto de serovariedades de *Salmonella* spp.

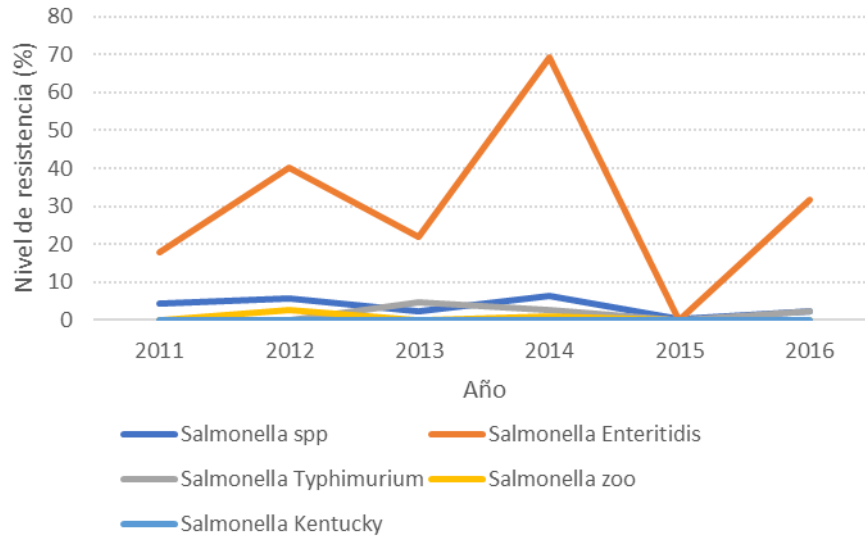


Figura 4.7: Evolución del porcentaje anual de resistencias frente a colistina de las cepas de *Salmonella* spp., *Salmonella* Enteritidis, *Salmonella* Typhimurium, *Salmonella* zoonóticas y *Salmonella* Kentucky.

Tetraciclinas

En la tabla 4.9 y en la figura 4.8 se muestran los porcentajes anuales de resistencias frente a tetraciclina de las cepas de *Salmonella* spp., *Salmonella* Enteritidis, *Salmonella* Typhimurium, *Salmonellas* zoonóticas y *Salmonella* Kentucky aisladas de animales.

Tabla 4.9: Porcentaje anual de resistencias frente a tetraciclina de las cepas de *Salmonella* spp., *Salmonella* Enteritidis, *Salmonella* Typhimurium, *Salmonella* zoonóticas y *Salmonella* Kentucky.

Año	<i>Salmonella</i> spp.	S. Enteritidis	S. Typhimurium	S. zoonóticas	S. Kentucky
2011	38,50	2,99	62,50	25,00	40,00
2012	56,05	2,22	78,95	53,85	46,15
2013	62,37	0,00	93,02	55,77	38,46
2014	44,51	0,00	62,50	48,31	36,51
2015	46,18	13,64	83,52	40,00	43,94
2016	35,63	5,26	64,29	36,84	70,97

En la figura 4.8 puede verse que el porcentaje de resistencias a tetraciclina sólo ha sido muy bajo en el caso de *Salmonella* Enteritidis, en el resto de casos examinados los porcentajes de resistencia a tetraciclina fueron superiores al 30 % y, en el caso de *Salmonella* Typhimurium los porcentajes superaron el 60 %, durante todos los años analizados, con picos del 93 % en 2013 y del 83,5 % en el año 2015.

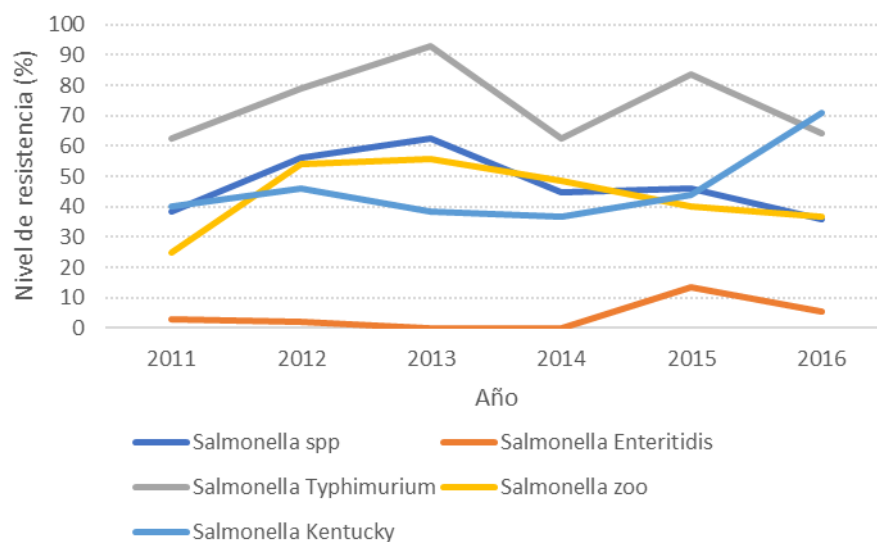


Figura 4.8: Evolución del porcentaje anual de resistencias fenotípicas frente a tetraciclina de las cepas de *Salmonella* spp, *Salmonella* Enteritidis, *Salmonella* Typhimurium, *Salmonella* zoonóticas y *Salmonella* Kentucky.

Resistencias múltiples antibióticos en cepas de *Salmonella* spp. aisladas de animales

Además de las tablas y figuras anteriores, se ha considerado importante incluir información adicional relacionada con diferentes aspectos de multirresistencia a diferentes familias de antibióticos.

De las figuras 4.9 y 4.10 puede inferirse la existencia de una ligera tendencia a la reducción del porcentaje de cepas de *Salmonella* spp. con multirresistencias a más de tres familias de antibióticos a partir del año 2014.

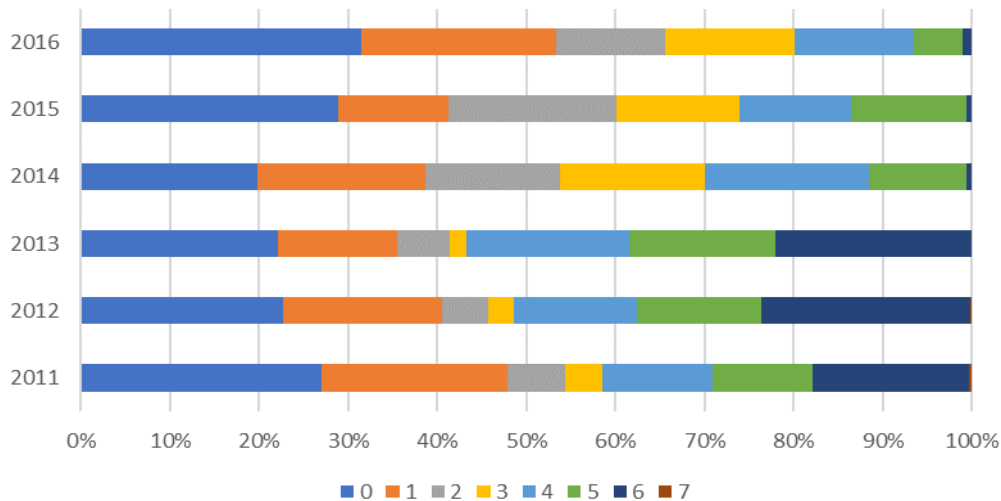


Figura 4.9: Porcentaje relativo intra-anual, años 2011 a 2016, de perfiles de sensibilidad/resistencia fenotípica a los diferentes antibióticos analizados de las cepas de *Salmonella* spp. Para cada año se representa el porcentaje de cepas sensibles a todas las familias de antibióticos analizadas (0), con resistencias únicas (1) o con resistencias a diferentes combinaciones de dos o más familias de antibióticos (2-7).

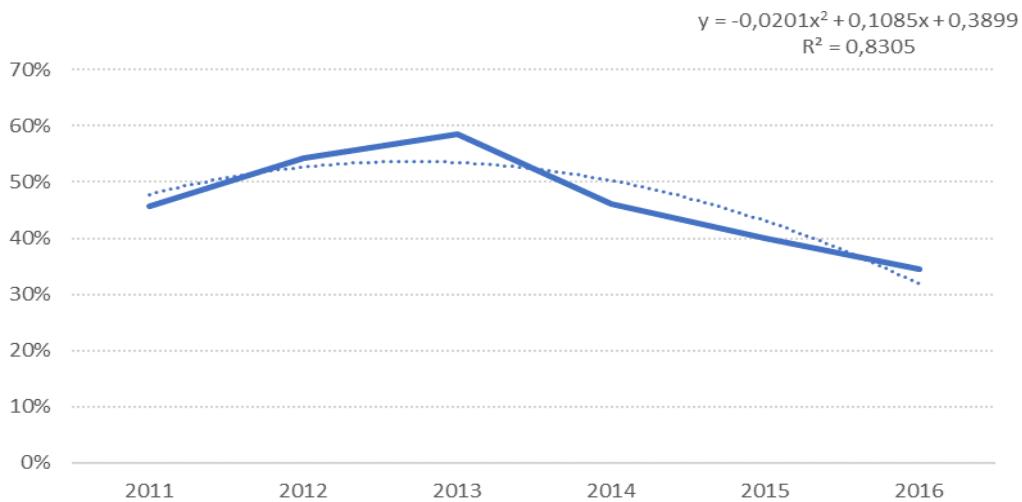


Figura 4.10: Evolución anual (años 2011 a 2016) del porcentaje de cepas con multirresistencia fenotípica (resistentes a 3 o más familias de antibióticos) de las cepas de *Salmonella* spp. analizadas.

En la figura 4.11 puede observarse la existencia de un perfil de multirresistencia $amg^r\ bea^r\ qnl^r\ fnc^r\ sul^r\ tet^r$ dominante entre los años 2011 y 2013, que prácticamente ha desaparecido a partir del año 2014. Por el contrario, el perfil de resistencia a quinolonas (qnl) se ha mantenido constante durante todos los

años examinados. Finalmente, perfiles fenotípicos $bea^r qnl^r$, con o sin fenotipos $fnr^r sul^r tet^r$, se han hecho frecuentes a partir del año 2014.

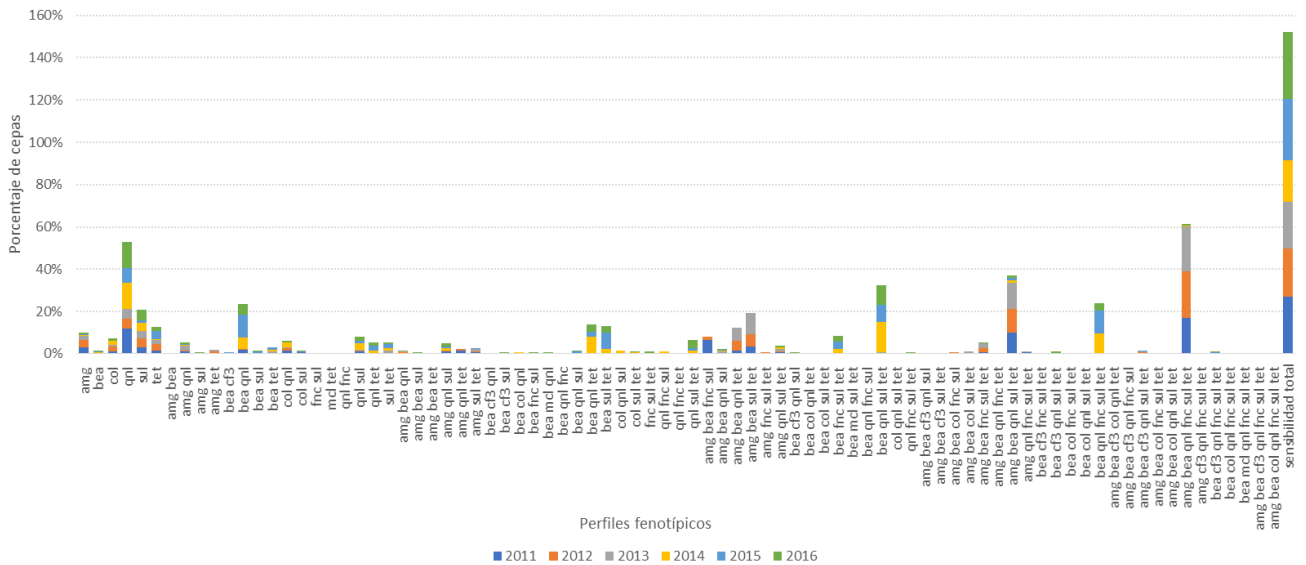


Figura 4.11: Porcentaje relativo intra-anual, años 2011 a 2016, de perfiles de sensibilidad fenotípica a los diferentes antibióticos analizados de las cepas de *Salmonella* spp. Para cada año se representa el porcentaje de cepas con una única resistencia o con diferentes combinaciones de resistencias a dos o más familias de antibióticos.

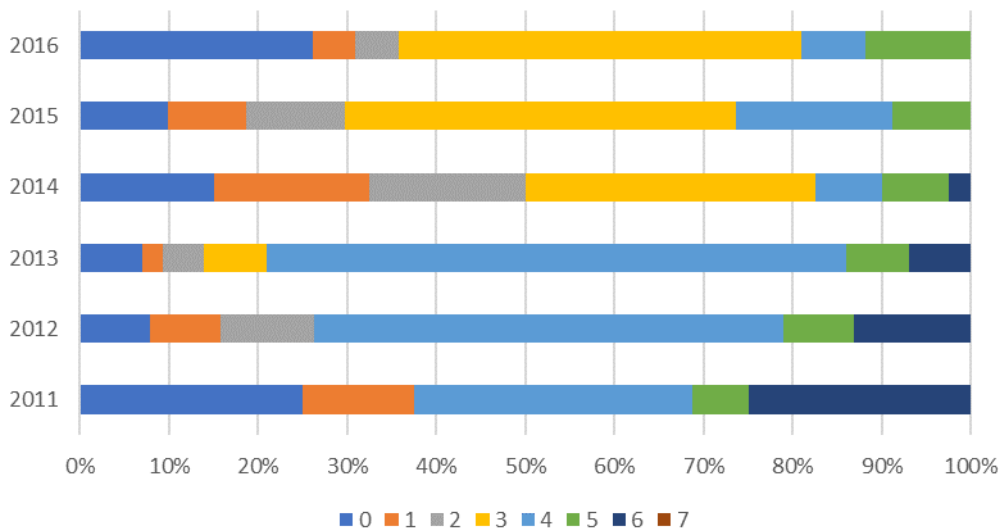


Figura 4.12: Porcentaje relativo intra-anual, años 2011 a 2016, de perfiles de sensibilidad a los diferentes antibióticos analizados de las cepas de *Salmonella* Typhimurium. Para cada año se representa el porcentaje de cepas sensibles a todas las familias de antibióticos analizadas (0), con resistencias únicas (1) o con resistencias a diferentes combinaciones de dos o más familias de antibióticos (2-7).

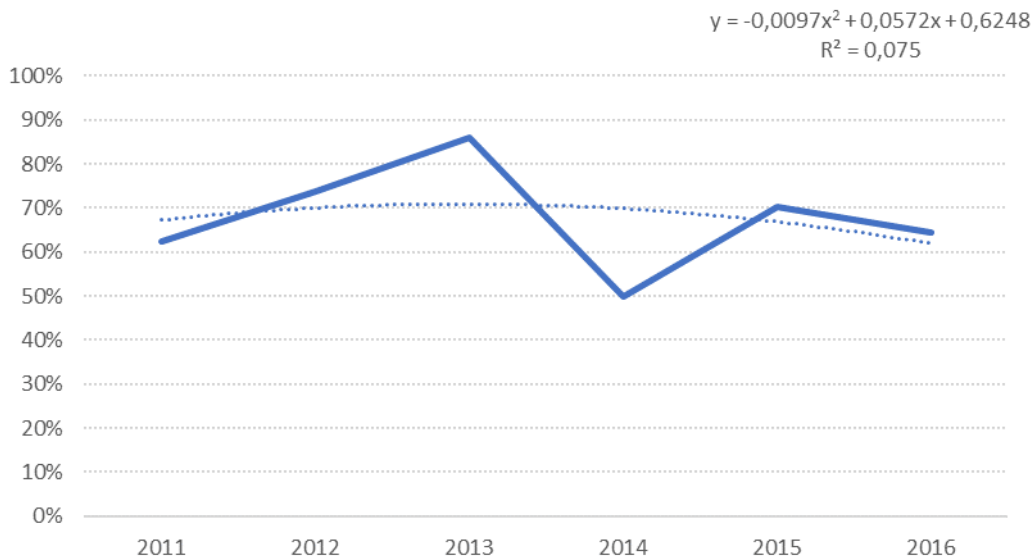


Figura 4.13: Evolución anual (años 2011 a 2016) del porcentaje de cepas con multirresistencia (resistentes a 3 o más familias de antibióticos) de las cepas de *Salmonella* Typhimurium analizadas.

De la figura 4.12 puede inferirse la significativa reducción del porcentaje de cepas de *Salmonella* Typhimurium con multirresistencia a 3 o más familias de antibióticos a partir del año 2014.

En la figura 4.14 puede observarse la existencia de un perfil de *Salmonella* Typhimurium con multirresistencia $amg^r\ bea^r\ sul^r\ tet^r$, con o sin fenotipo $qnl^r\ fnc^r$, dominante entre los años 2011 y 2013, que ha desaparecido a partir del año 2014. Por el contrario, los perfiles fenotípicos $bea^r\ sul^r\ tet^r$, con o sin fenotipos $qnl^r\ fnc^r$, se han hecho frecuentes entre los años 2014 y 2016.

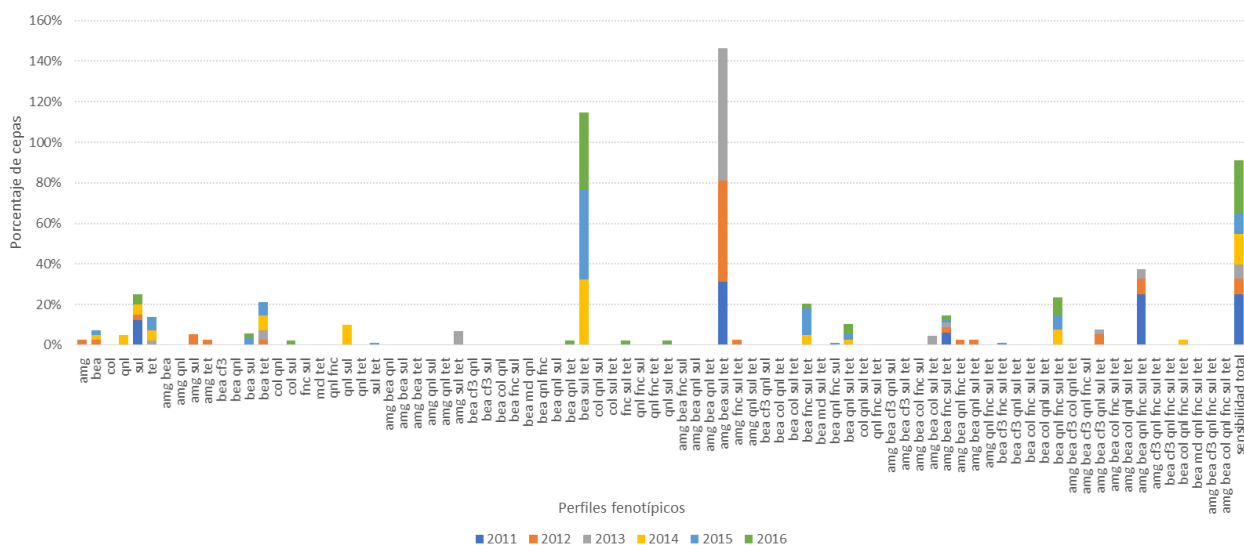


Figura 4.14: Porcentaje relativo intra-anual, años 2011 a 2016, de perfiles de sensibilidad a los diferentes antibióticos analizados de las cepas de *Salmonella*

Typhimurium. Para cada año se representa el porcentaje de cepas con una única resistencia o con diferentes combinaciones de resistencias a dos o más familias de antibióticos.

De la figuras 4.15 y 4.16 puede inferirse un ligero aumento del porcentaje de cepas de *Salmonella* Enteritidis con multirresistencias a tres o más familias de antibióticos a partir del año 2014. No obstante, el porcentaje de resistencias múltiples se mantiene bajo para *Salmonella* Enteritidis.

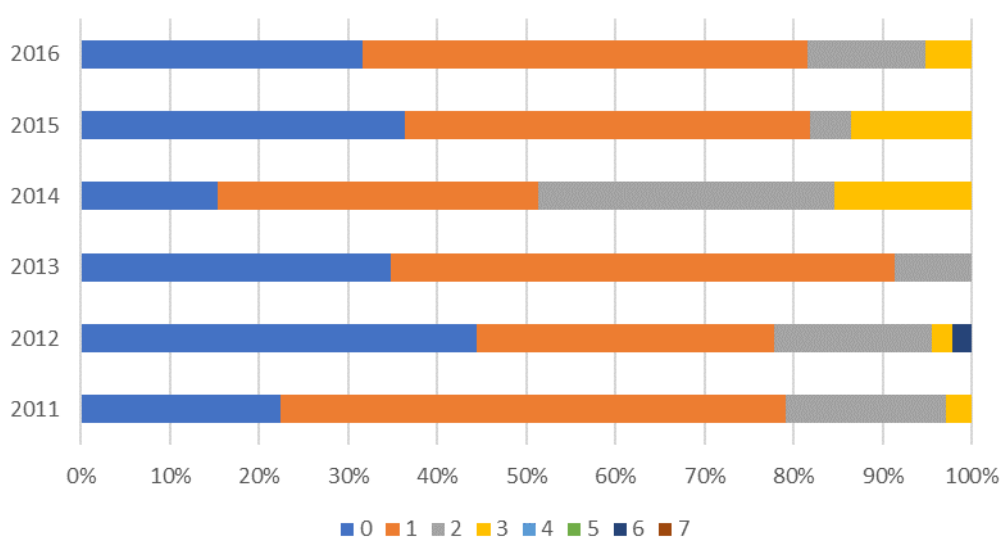


Figura 4.15: Porcentaje relativo intra-anual, años 2011 a 2016, de perfiles de sensibilidad a los diferentes antibióticos analizados de las cepas de *Salmonella* Enteritidis. Para cada año se representa el porcentaje de cepas sensibles a todas las familias de antibióticos analizadas (0), con resistencias únicas (1) o con resistencias a diferentes combinaciones de dos o más familias de antibióticos (2-7).

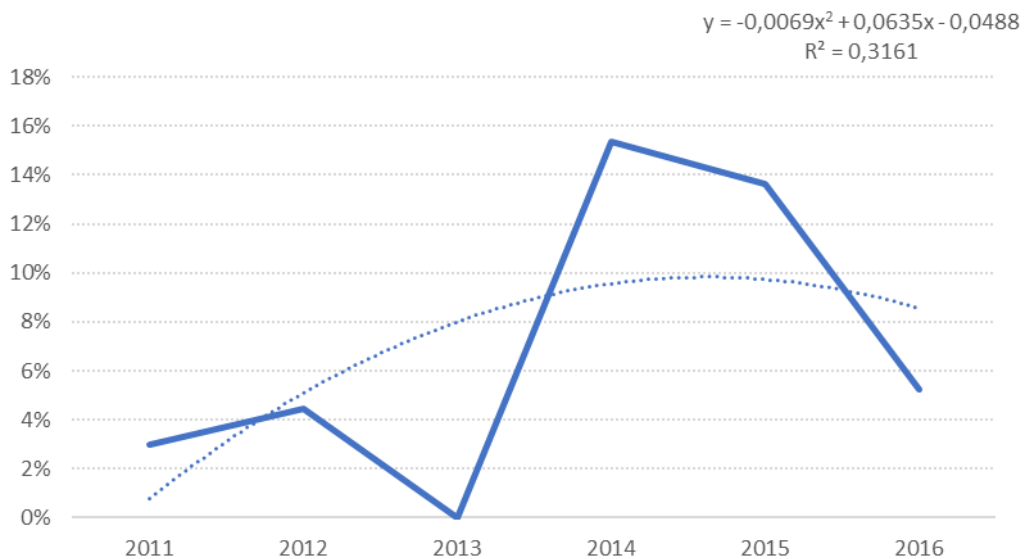


Figura 4.16: Evolución anual (años 2011 a 2016) del porcentaje de cepas con multi-resistencia (resistentes a 3 o más familias de antibióticos) de las cepas de *Salmonella* Enteritidis analizadas.

En la figura 4.17 puede observarse que en el caso de *Salmonella* Enteritidis el perfil de resistencia a quinolonas (qnl^r) y el perfil de cepas sin resistencias han sido los más frecuente entre 2011 y 2016. Es de destacar también el alto porcentaje de cepas resistentes a colistina (col^r), con o sin resistencia a quinolonas (qnl^r).

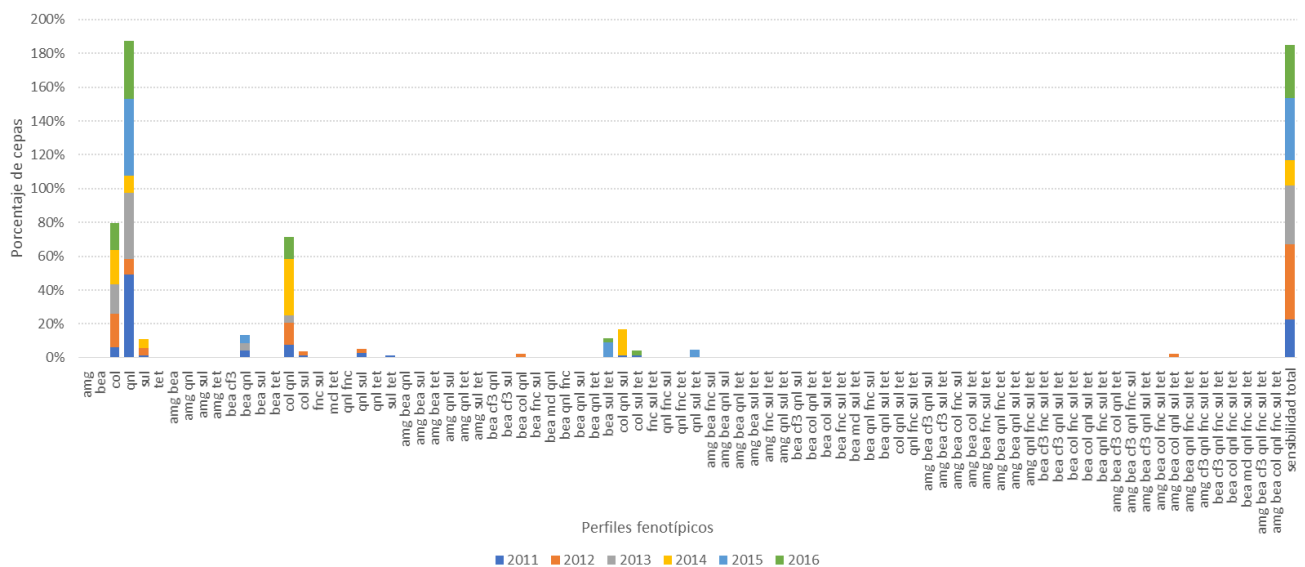


Figura 4.17: Porcentaje relativo intra-anual, años 2011 a 2016, de perfiles de sensibilidad fenotípica a los diferentes antibióticos analizados de las cepas de *Salmonella* Enteritidis. Para cada año se representa el porcentaje de cepas con

una única resistencia o con diferentes combinaciones de resistencias a dos o más familias de antibióticos.

En las figuras 4.18, 4.19 y 4.20 pueden verse diferentes aspectos de los perfiles de resistencias fenotípicas del conjunto de cepas de *Salmonella* Hadar, *Salmonella* Infantis y *Salmonella* Virchow examinadas.

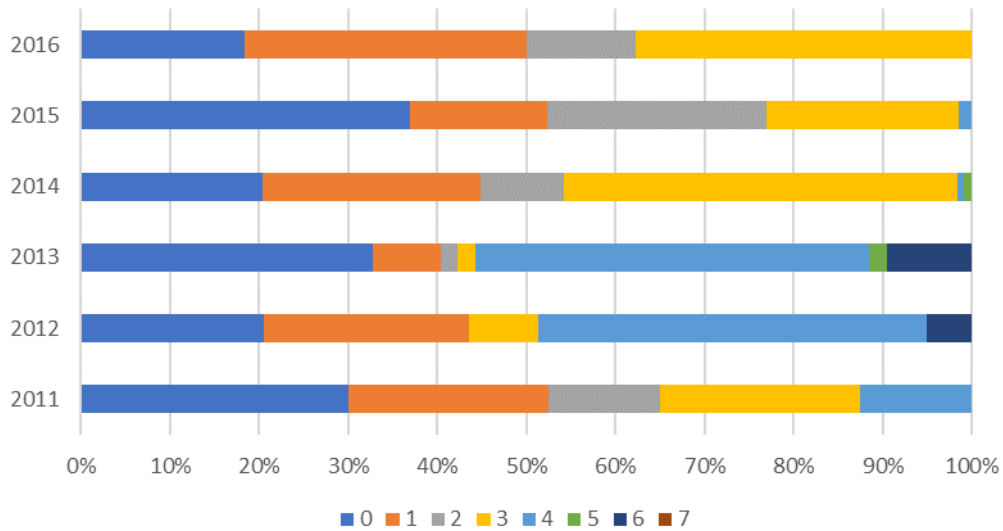


Figura 4.18: Porcentaje relativo intra-anual, años 2011 a 2016, de perfiles de sensibilidad fenotípica a los diferentes antibióticos analizados de las cepas de *Salmonella* Hadar, *Salmonella* Infantis y *Salmonella* Virchow. Para cada año se representa el porcentaje de cepas sensibles a todas las familias de antibióticos analizadas (0), con resistencias únicas (1) o con resistencias a diferentes combinaciones de dos o más familias de antibióticos (2-7).

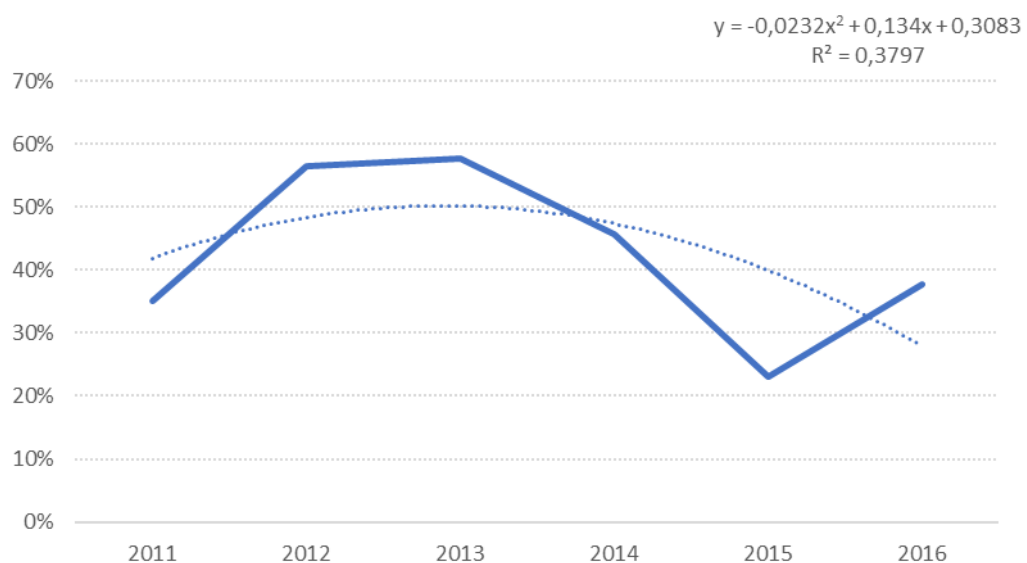


Figura 4.19: Evolución anual (años 2011 a 2016) del porcentaje de cepas con multi-resistencia (resistentes a 3 o más familias de antibióticos) de las cepas de *Salmonella* Hadar, *Salmonella* Infantis y *Salmonella* Virchow analizadas.

De la figuras 4.18 y 4.19 puede inferirse la tendencia a la reducción del porcentaje de cepas de *Salmonella* Hadar, *Salmonella* Infantis y *Salmonella* Virchow con multirresistencias a más de tres familias de antibióticos a partir del año 2014.

En la figura 4.20 puede observarse que en el caso de *Salmonella* Hadar, *Salmonella* Infantis y *Salmonella* Virchow el perfil de sensibilidad total ha sido el más frecuente entre 2011 y 2016. En referencia a perfiles de resistencia fenotípica, la resistencia a quinolonas (qnl^r) ha sido el más frecuente durante el mismo periodo. En cuanto a los perfiles de resistencia múltiple, antes de 2014 el fenotipo dominante fue amg^r bea^r qnl^r tet^r, con o sin fenotipo fnc^r sul^r, mientras que a partir de 2014 el fenotipo dominante ha sido bea^r qnl^r, con o sin fenotipos fnc^r sul^r tet^r.

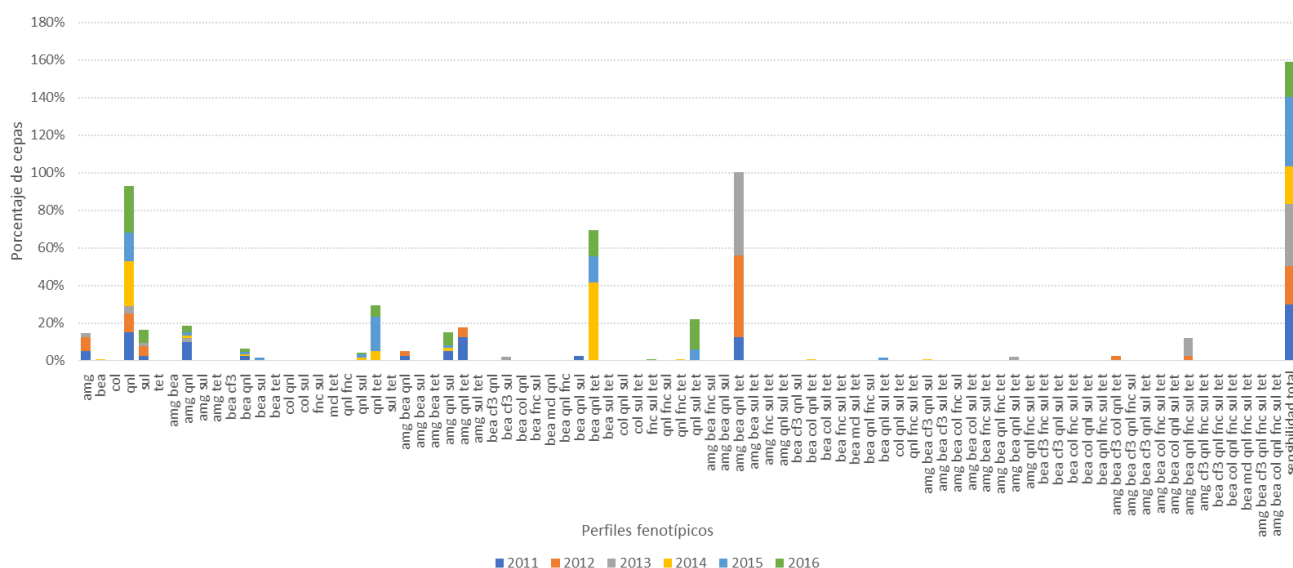


Figura 4.20: Porcentaje relativo intra-anual, años 2011 a 2016, de perfiles de sensibilidad fenotípica a los diferentes antibióticos analizados de las cepas de *Salmonella* Hadar, *Salmonella* Infantis y *Salmonella* Virchow. Para cada año se representa el porcentaje de cepas con una única resistencia o con diferentes combinaciones de resistencias a dos o más familias de antibióticos.

En las figuras 4.21, 4.22 y 4.23 pueden verse diferentes aspectos de los perfiles de resistencias fenotípicas del conjunto de cepas de *Salmonella* Kentucky examinadas.

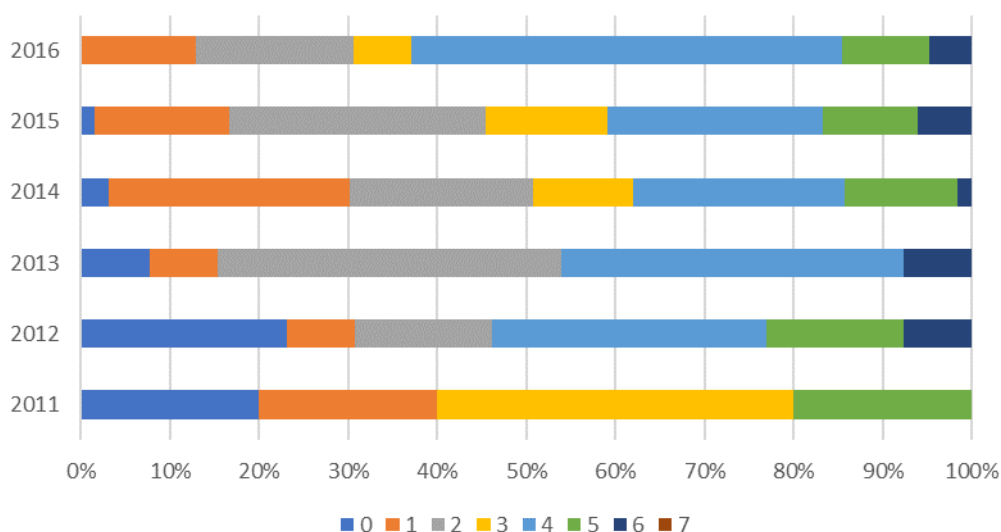


Figura 4.21: Porcentaje relativo intra-anual, años 2011 a 2016, de perfiles de sensibilidad fenotípica a los diferentes antibióticos analizados de las cepas de *Salmonella* Kentucky. Para cada año se representa el porcentaje de cepas sensibles a todas las familias de antibióticos analizadas (0), con resistencias únicas (1) o con resistencias a diferentes combinaciones de dos o más familias de antibióticos (2-7).

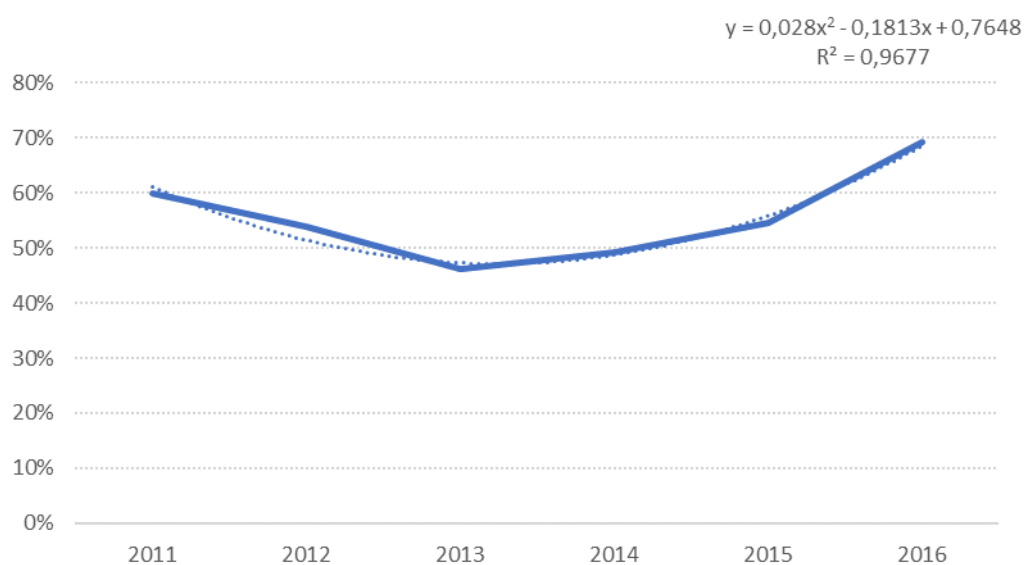


Figura 4.22: Evolución anual (años 2011 a 2016) del porcentaje de cepas con multi-resistencia (resistentes a 3 o más familias de antibióticos) de las cepas de *Salmonella* Kentucky analizadas.

De la figuras 4.21 y 4.22 puede inferirse un aumento del porcentaje de cepas de *Salmonella* Kentucky con multirresistencias a tres a más familias de antibióticos a partir del año 2014.

En la figura 4.23 puede observarse que en el caso de *Salmonella* Kentucky el perfil de resistencia a quinolonas (qnl^r) ha sido el más frecuente entre 2011 y 2016. En relación a los perfiles de resistencia múltiple, el fenotipo dominante durante el periodo 2011-2016 ha sido amg^r bea^r qnl^r sul^r tet^r, con o sin resistencia a cloranfenicol (fnc^r). A partir de 2014 ha aparecido otro perfil dominante bea^r qnl^r, con o sin fenotipos sul^r tet^r.

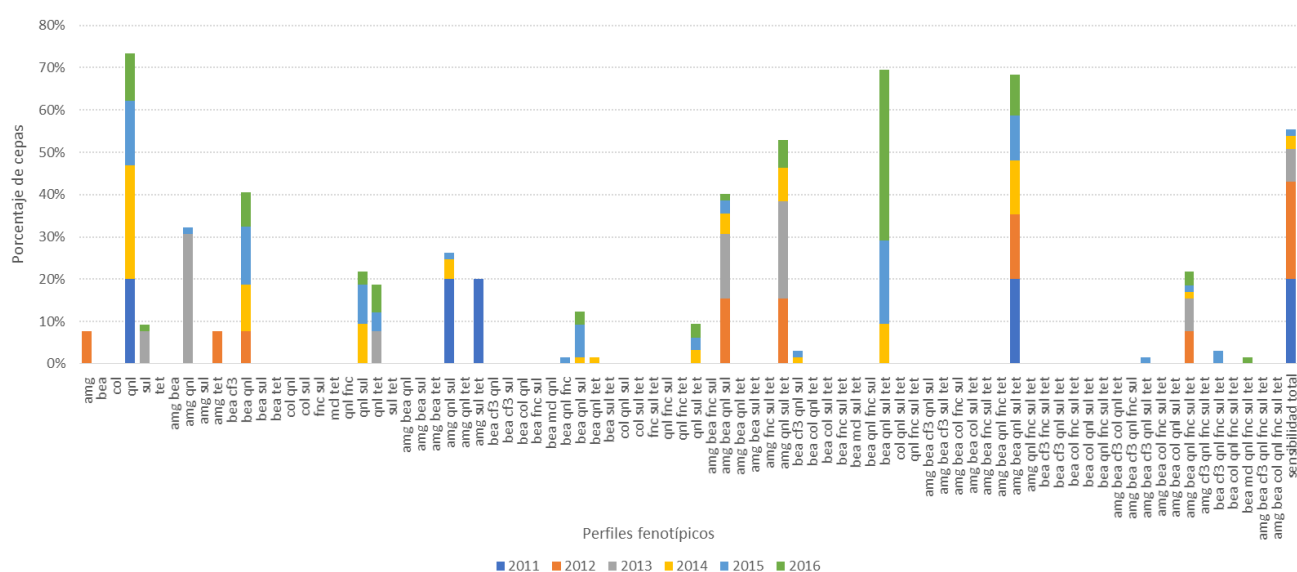


Figura 4.23: Porcentaje relativo intra-anual, años 2011 a 2016, de perfiles de sensibilidad fenotípica a los diferentes antibióticos analizados de las cepas de *Salmonella* Kentucky. Para cada año se representa el porcentaje de cepas con una única resistencia o con diferentes combinaciones de resistencias a dos o más familias de antibióticos.

4.3 Análisis de la resistencia en aislados de *Campylobacter* spp.

Limitaciones del estudio:

- El envío de los aislados de *Campylobacter* en salud humana se realiza de manera voluntaria. El número de envíos que se realiza es muy escaso si se compara con el número de casos declarados a nivel nacional.
- Las dos especies mayoritarias aisladas de muestras de personas han sido: *C. coli* (259 aislados) y *C. jejuni* (1.217 aislados). Se realiza el análisis por separado de estas dos especies y la del global de aislados identificados como *Campylobacter* spp.
- En relación a las cepas de *Campylobacter* spp. aisladas de animales, en este análisis se han incluido 1.560 cepas, de las cuales 739 fueron identificadas como *C. jejuni* y 821 se identificaron como *C. coli*.

Perfiles de resistencias en cepas de *Campylobacter* spp. aisladas de personas

Macrólidos

La resistencia a eritromicina se mantiene a lo largo de los años sin que haya una diferencia estadísticamente significativa en la tendencia de todo el periodo examinado (figura 4.10 y tabla 4.24). No obstante, tras el aumento inicial de resistencia a eritromicina en *Campylobacter coli*, se compensa con el descenso en los años 2015 y 2016.

Tabla 4.10: Porcentajes de resistencia a eritromicina por especie identificada y año de aislamiento.

Año	<i>Campylobacter coli</i>	<i>Campylobacter jejuni</i>	<i>Campylobacter</i> spp.
2012	27,27	3,30	7,89
2013	33,33	3,90	8,61
2014	45,59	3,61	12,54
2015	38,18	2,11	8,84
2016	23,68	2,62	5,21

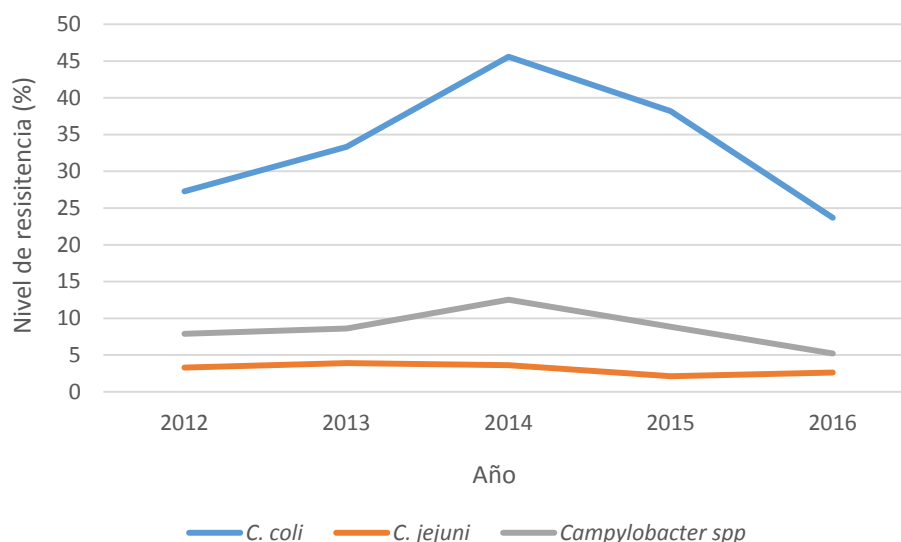


Figura 4.24: Evolución de la resistencia a eritromicina en *Campylobacter spp.* durante el periodo 2012-2016.

Fluoroquinolonas

La prevalencia de resistencia a ciprofloxacino en *Campylobacter* se mantiene en cifras muy altas por encima del 80 %. Aunque no se observan diferencias estadísticamente significativas en la evolución de la resistencia a ciprofloxacino en aislados de *Campylobacter spp.*, *C. coli* y *C. jejuni*, sí se observa un ligero descenso general en el porcentaje de resistencias a este antibiótico en los últimos años (figura 4.25).

Tabla 4.11: Porcentajes de resistencia a ciprofloxacino por especie identificada y año de aislamiento.

Año	<i>Campylobacter coli</i>	<i>Campylobacter jejuni</i>	<i>Campylobacter spp.</i>
2012	95,45	93,96	93,42
2013	94,44	91,13	91,39
2014	97,06	87,55	89,03
2015	92,73	90,30	90,14
2016	84,21	84,64	84,69

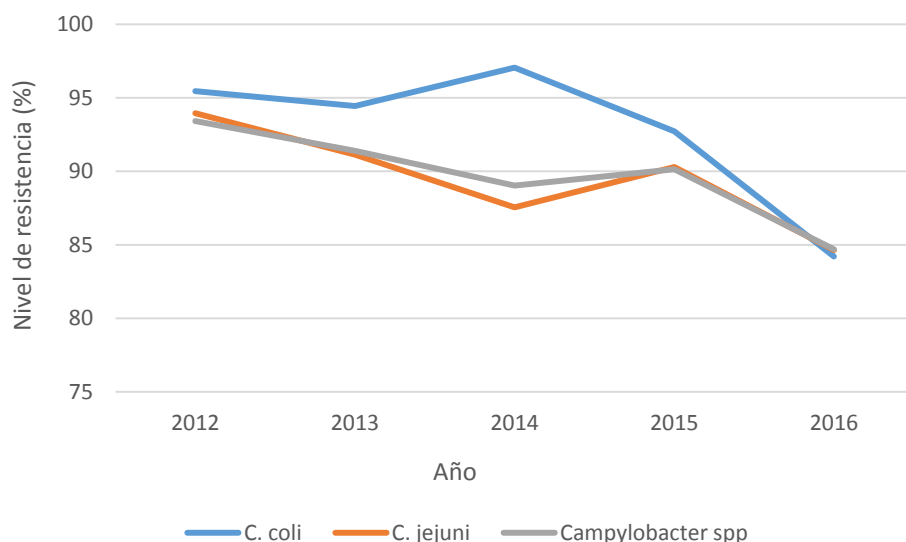


Figura 4.25: Evolución de la resistencia a ciprofloxacino en *Campylobacter* en el periodo 2012-2016.

Tetraciclinas

No se observa ninguna diferencia estadísticamente significativa en la resistencia a tetraciclina en aislados de *Campylobacter*, *C. coli* y *C. jejuni*. Tampoco se aprecia ningún descenso temporal en el porcentaje de resistencia a tetraciclina (figura 4.12 y tabla 4.26).

Tabla 4.12: Porcentajes de resistencia a tetraciclina por especie identificada y año de aislamiento.

Año	<i>Campylobacter coli</i>	<i>Campylobacter jejuni</i>	<i>Campylobacter spp.</i>
2012	90,70	86,36	86,43
2013	96,30	80,50	82,79
2014	92,65	81,53	83,39
2015	92,73	78,90	80,95
2016	86,84	78,28	78,83

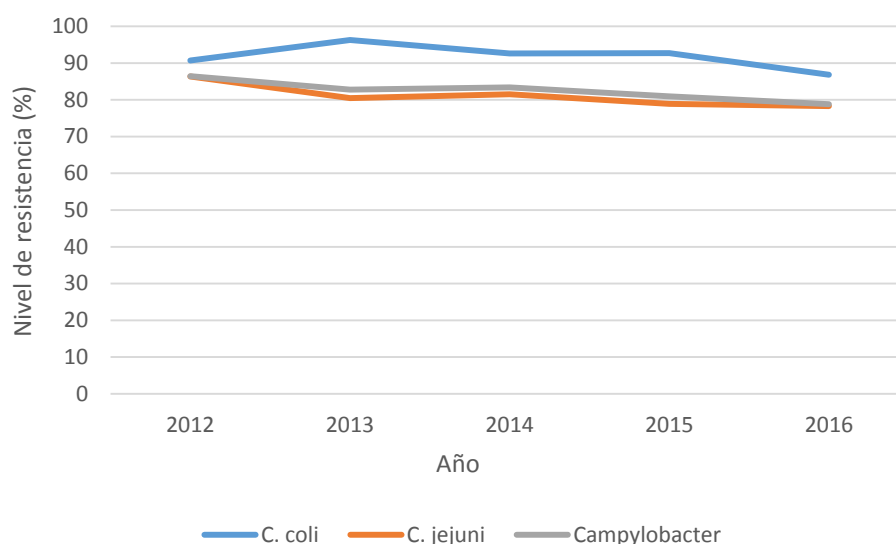


Figura 4.26: Evolución de la resistencia a tetraciclina en *Campylobacter* en el periodo 2012-2016.

Perfiles de resistencias en cepas de *Campylobacter* spp. aisladas de animales

Macrólidos

El porcentaje de resistencia a eritromicina se mantiene durante los años 2012-2015 y, significativamente, desciende en el año 2016, especialmente debido al descenso en el caso de *Campylobacter coli* (tabla 4.13 y figura 4.27).

Tabla 4.13: Porcentaje anual de resistencias frente a eritromicina de las cepas de *Campylobacter coli*, *Campylobacter jejuni* y de *Campylobacter* spp. aisladas de muestras de animales durante el periodo 2012-2016.

Año	<i>Campylobacter coli</i>	<i>Campylobacter jejuni</i>	<i>Campylobacter</i> spp.
2012	54,48	1,00	31,62
2013	49,47	3,47	27,55
2014	50,22	3,42	34,12
2015	58,85	0,00	38,97
2016	18,29	0,40	4,80

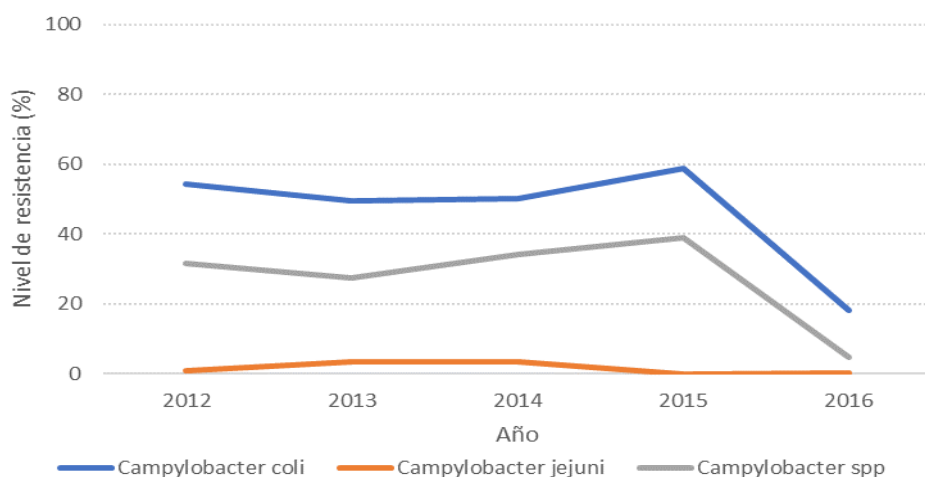


Figura 4.27: Evolución anual del porcentaje de resistencias frente a eritromicina de las cepas de *Campylobacter coli*, *Campylobacter jejuni* y de *Campylobacter spp.* aisladas de muestras de animales durante el periodo 2012-2016.

El porcentaje de resistencia a macrólidos en cepas de *C. jejuni* ha estado siempre por debajo del 3,5 %.

Fluoroquinolonas

En el conjunto de cepas de *Campylobacter spp.* aisladas de animales, los porcentajes de resistencia a fluoroquinolonas se han mantenido constantemente altos durante el periodo analizado, 2012-2016 (tabla 4.14 y figura 4.28), con porcentajes superiores al 90 % en el caso de *C. coli*.

Tabla 4.14: Porcentaje anual de resistencias frente a fluoroquinolonas de las cepas de *Campylobacter coli*, *Campylobacter jejuni* y de *Campylobacter spp.* aisladas de muestras de animales durante el periodo 2012-2016.

Año	<i>Campylobacter coli</i>	<i>Campylobacter jejuni</i>	<i>Campylobacter spp.</i>
2012	97,01	74,00	87,18
2013	93,68	73,99	84,30
2014	96,86	93,16	95,59
2015	92,71	70,41	85,17
2016	100,00	91,24	93,39

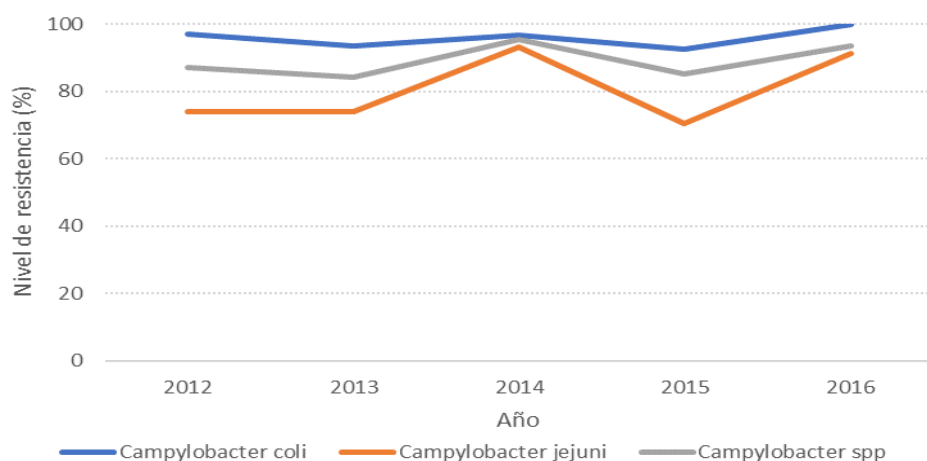


Figura 4.28: Evolución anual del porcentaje de resistencias frente a fluoroquinolonas de las cepas de *Campylobacter coli*, *Campylobacter jejuni* y de *Campylobacter spp.* aisladas de muestras de animales durante el periodo 2012-2016.

Tetraciclinas

En el conjunto de cepas de *Campylobacter spp.* aisladas de animales, los porcentajes de resistencia a tetraciclina se han mantenido constantemente altos durante el periodo analizado, 2012-2016 (tabla 4.15 y figura 4.29), con porcentajes superiores al 95 % en el caso de *C. coli*.

Tabla 4.15: Porcentaje anual de resistencias fenotípicas frente a tetraciclina de las cepas de *Campylobacter coli*, *Campylobacter jejuni* y de *Campylobacter spp.* aisladas de muestras de animales durante el periodo 2012-2016.

Año	<i>Campylobacter coli</i>	<i>Campylobacter jejuni</i>	<i>Campylobacter spp.</i>
2012	99,25	70,00	86,75
2013	98,42	82,08	90,63
2014	99,10	89,74	95,88
2015	99,48	77,55	92,07
2016	96,34	86,06	88,59

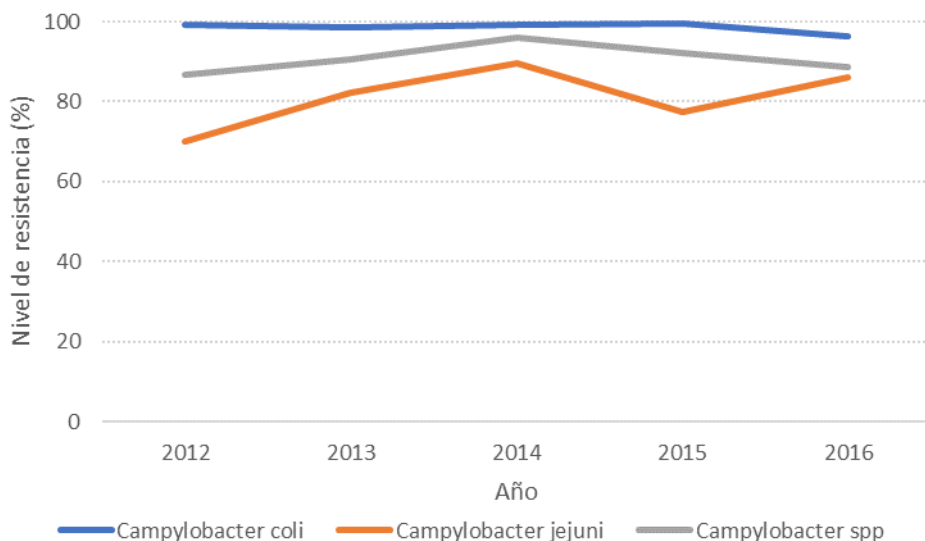


Figura 4.29: Evolución anual del porcentaje de resistencias frente a tetraciclina de las cepas de *Campylobacter coli*, *Campylobacter jejuni* y de *Campylobacter spp.* aisladas de muestras de animales durante el periodo 2012-2016.

Resistencias múltiples antibióticos en cepas de *Campylobacter spp.* aisladas de animales

En las figuras 4.30 y 4.31 puede observarse la reducción significativa de cepas con resistencias a múltiples antibióticos (tres o cuatro familias de antibióticos), en el año 2016, tras años precedentes con porcentajes altos de multirresistencias en las cepas de *Campylobacter spp.* aisladas de animales durante el periodo 2012-2015.

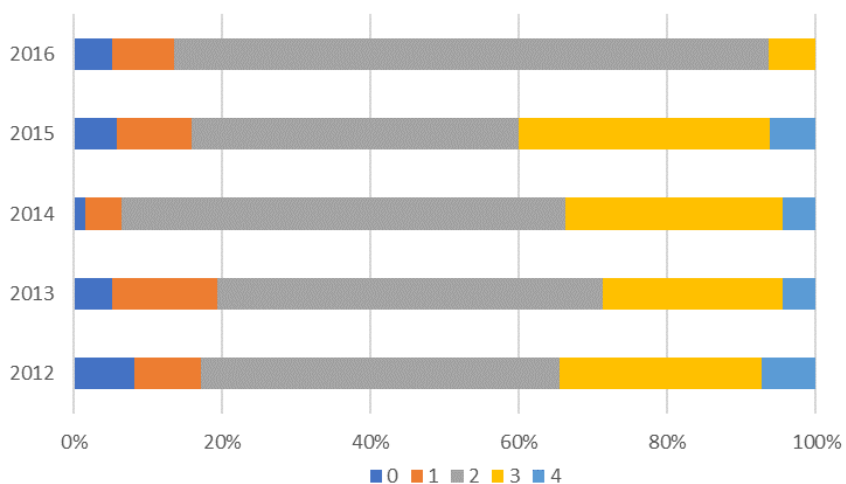


Figura 4.30: Porcentaje relativo intra-anual, años 2012 a 2016, de perfiles de sensibilidad a los diferentes antibióticos analizados de las cepas de

Campylobacter spp. Para cada año se representa el porcentaje de cepas sensibles a todas las familias de antibióticos analizadas (0), con resistencias únicas (1) o con resistencias a diferentes combinaciones de dos o más familias de antibióticos (2-4).

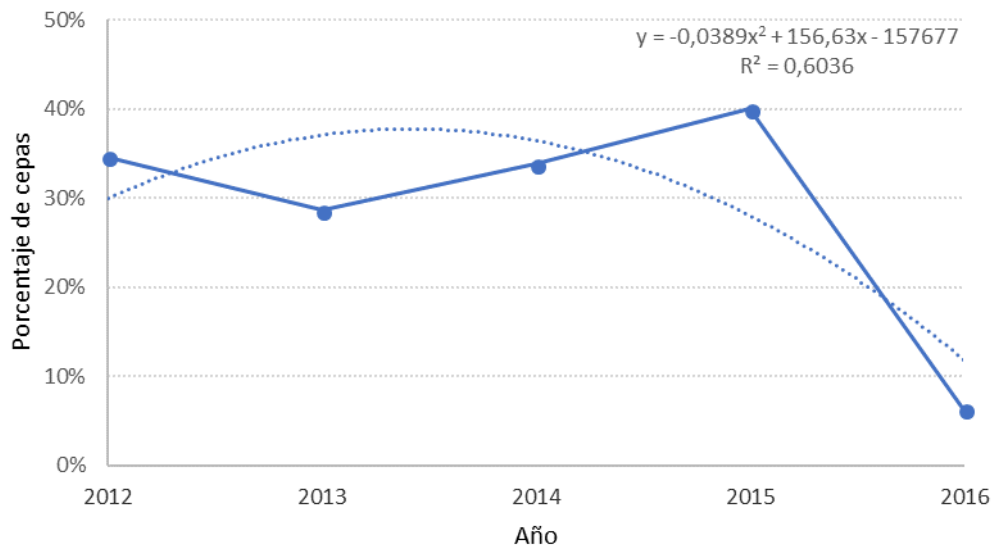


Figura 4.31: Evolución anual (años 2012 a 2016) del porcentaje de cepas con multirresistencia (resistentes a 3 ó 4 familias de antibióticos) de las cepas de *Campylobacter* spp. analizadas.

En la figura 4.32 se puede observar que el fenotipo $qnl^r tet^r$ ha sido el más frecuente en el conjunto de cepas de *Campylobacter* spp., durante el periodo de estudio, 2012-2016. En segundo lugar, constante entre los años 2012 y 2015, se aislaron cepas con el fenotipo de resistencia múltiple $qnl^r mcr^r tet^r$, fenotipo que disminuyó significativamente en los aislados de 2016. También se puede apreciar en la figura 4.32 que el fenotipo con la multirresistencia $qnl^r mcr^r amg^r tet^r$ desapareció en los aislados de 2016. Las cepas con sensibilidad a todos los antibióticos probados se mantuvieron uniformemente bajas durante todo el periodo examinado.

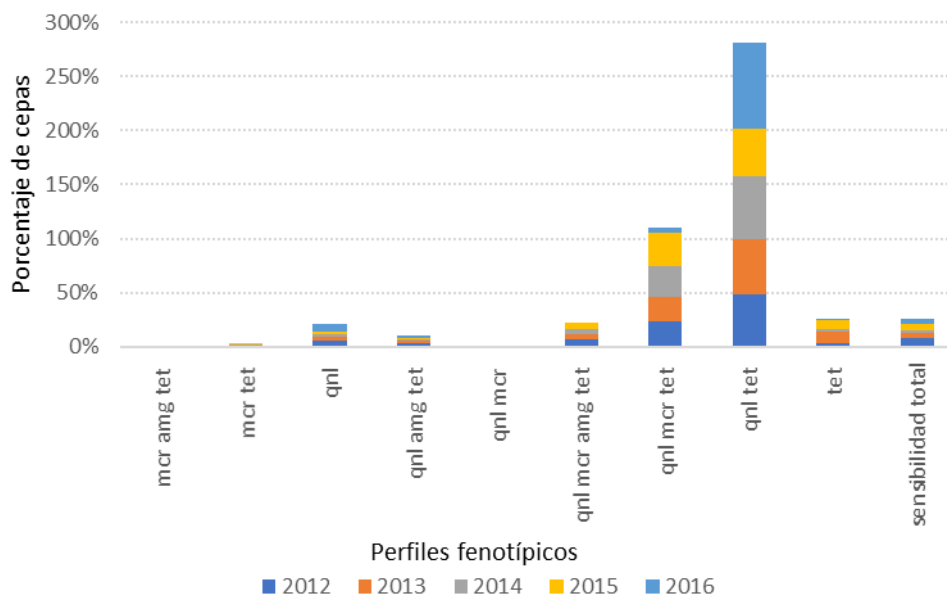


Figura 4.32: Porcentaje relativo intra-anual, años 2012 a 2016, de perfiles de sensibilidad a los diferentes antibióticos analizados de las cepas de *Campylobacter* spp. Para cada año se representa el porcentaje de cepas con una única resistencia o con diferentes combinaciones de resistencias a dos o más familias de antibióticos.

En las figuras 4.33 y 4.34 puede observarse que, tras el periodo 2012-2015, con porcentajes altos de multiresistencia en las cepas de *C. coli* aisladas de animales, en el año 2016 se produjo la reducción significativa de cepas con resistencia a tres o cuatro familias de antibióticos.

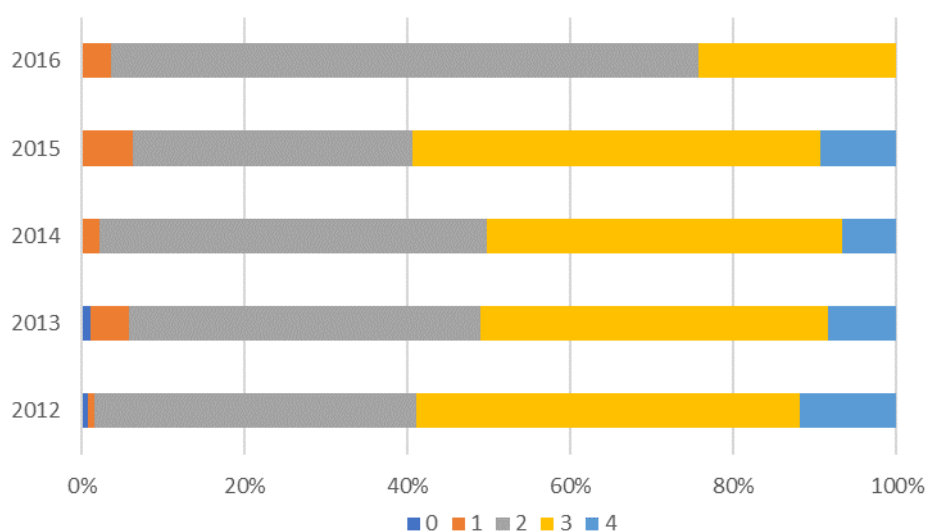


Figura 4.33: Porcentaje relativo intra-anual, años 2012 a 2016, de perfiles de sensibilidad fenotípica a los diferentes antibióticos analizados de las cepas de

Campylobacter coli. Para cada año se representa el porcentaje de cepas sensibles a todas las familias de antibióticos analizadas (0), con resistencias únicas (1) o con resistencias a diferentes combinaciones de dos o más familias de antibióticos (2-4).

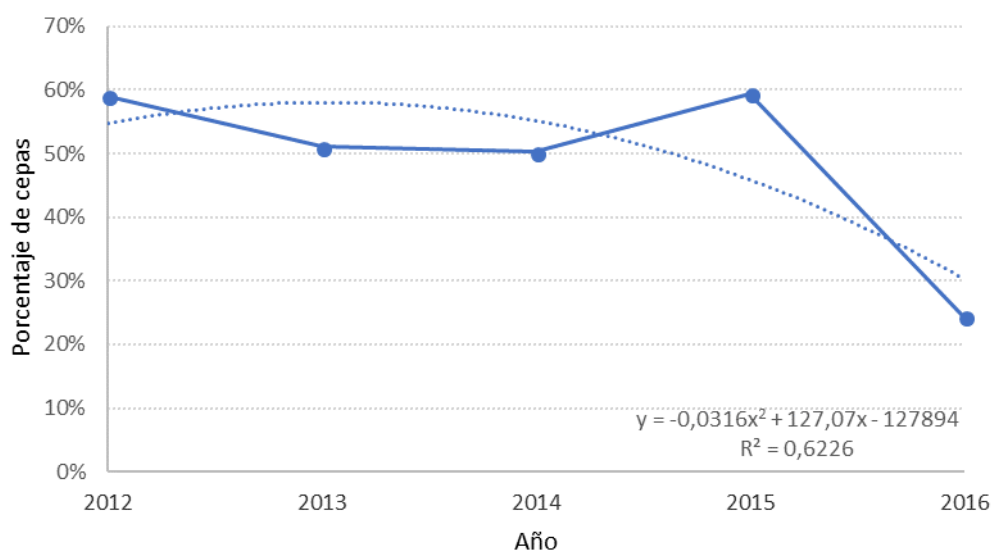


Figura 4.34: Evolución anual (años 2012 a 2016) del porcentaje de cepas con multirresistencia fenotípica (resistentes a 3 ó 4 familias de antibióticos) de las cepas de *Campylobacter coli* analizadas.

En la figura 4.35 puede observarse que el fenotipo $qnl^r tet^r$ ha sido el más frecuente en el conjunto de cepas de *C. coli*, durante el periodo de estudio, 2012-2016. A corta distancia, también constante entre los años 2012 y 2016, aunque con ligero descenso en el último año, se aislaron cepas con el fenotipo de resistencia múltiple $qnl^r mcr^r tet^r$. El fenotipo con la multirresistencia $qnl^r mcr^r amg^r tet^r$ desapareció en los aislados de 2016. Durante los años 2012-2016, las cepas con sensibilidad a todos los antibióticos probados han sido testimoniales en el caso de *C. coli*.

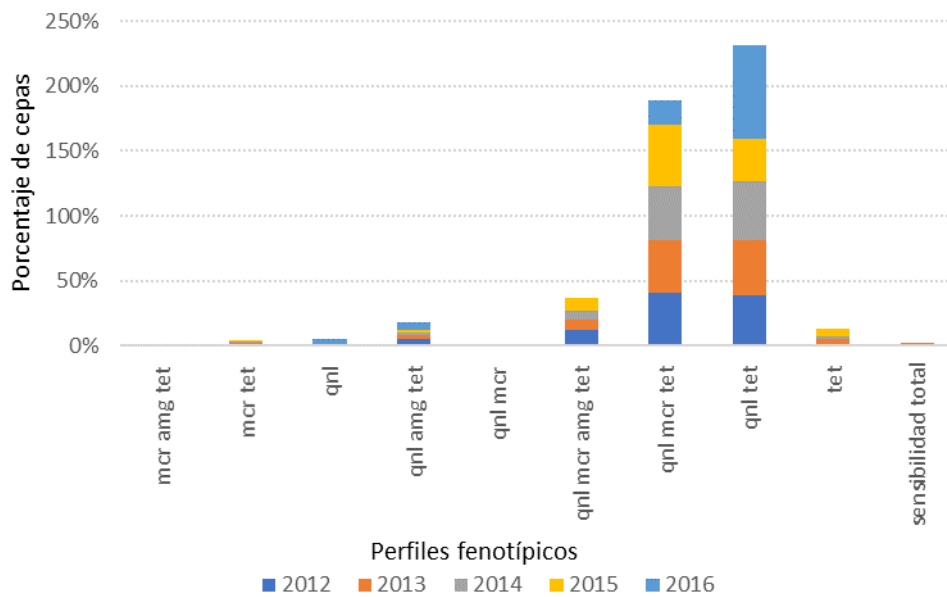


Figura 4.35: Porcentaje relativo intra-anual, años 2012 a 2016, de perfiles de sensibilidad fenotípica a los diferentes antibióticos analizados de las cepas de *Campylobacter coli*. Para cada año se representa el porcentaje de cepas con una única resistencia o con diferentes combinaciones de resistencias a dos o más familias de antibióticos.

En las figuras 4.36 y 4.37 podemos observar el bajo porcentaje de cepas de *Campylobacter jejuni* con resistencias múltiples entre los aislados de animales durante el periodo 2012-2016. Además, en la figura 4.37 puede verse, a partir del año 2013, la constante disminución de cepas de *Campylobacter jejuni* con resistencias fenotípicas a tres o cuatro familias de antibióticos.

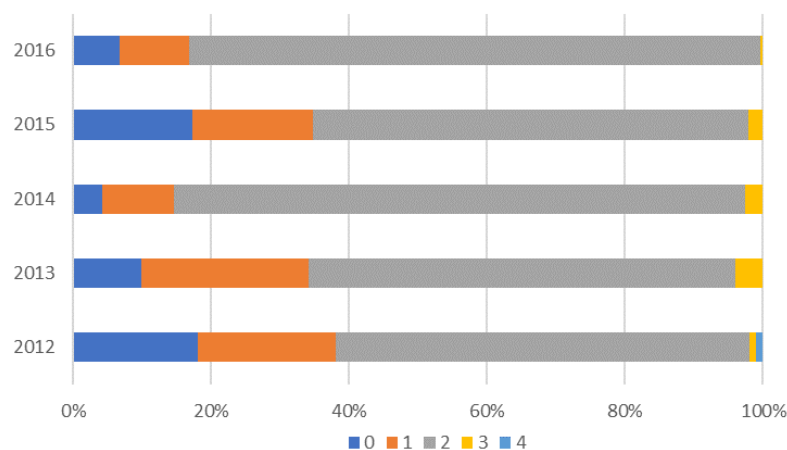


Figura 4.36: Porcentaje relativo intra-anual, años 2012 a 2016, de perfiles de sensibilidad fenotípica a los diferentes antibióticos analizados de las cepas de *Campylobacter jejuni*. Para cada año se representa el porcentaje de cepas

sensibles a todas las familias de antibióticos analizadas (0), con resistencias únicas (1) o con resistencias a diferentes combinaciones de dos o más familias de antibióticos (2-4).

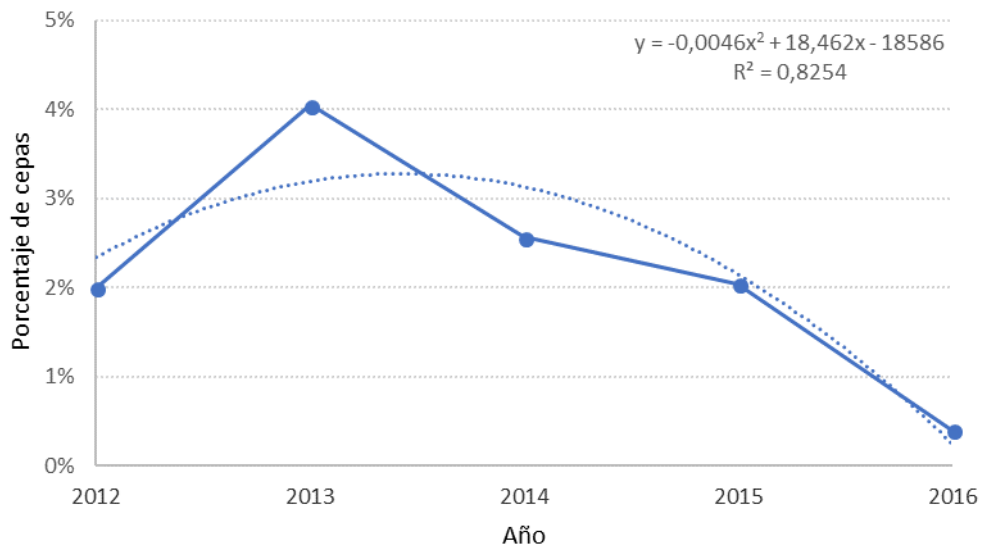


Figura 4.37: Evolución anual (años 2012 a 2016) del porcentaje de cepas con multirresistencia fenotípica (resistentes a 3 ó 4 familias de antibióticos) de las cepas de *Campylobacter jejuni* analizadas.

En la figura 4.38 puede verse, a partir del año 2013, la constante disminución de cepas de *C. jejuni* con resistencias fenotípicas a tres o cuatro familias de antibióticos. Además observarse que, como en los casos de *Campylobacter* spp. y de *C. coli*, el fenotipo $qnl^r tet^r$ ha sido el más frecuente en el conjunto de cepas de *C. jejuni*, durante el periodo de estudio, 2012-2016; con un promedio anual del 70% de las cepas aisladas. El fenotipo con la multirresistencia $qnl^r mcr^r amg^r tet^r$ apenas se encontró entre los aislados de *C. jejuni*. Durante los años 2012-2016, el porcentaje de cepas de *C. jejuni* con sensibilidad a todos los antibióticos probados se ha mantenido próximo al 10 %.

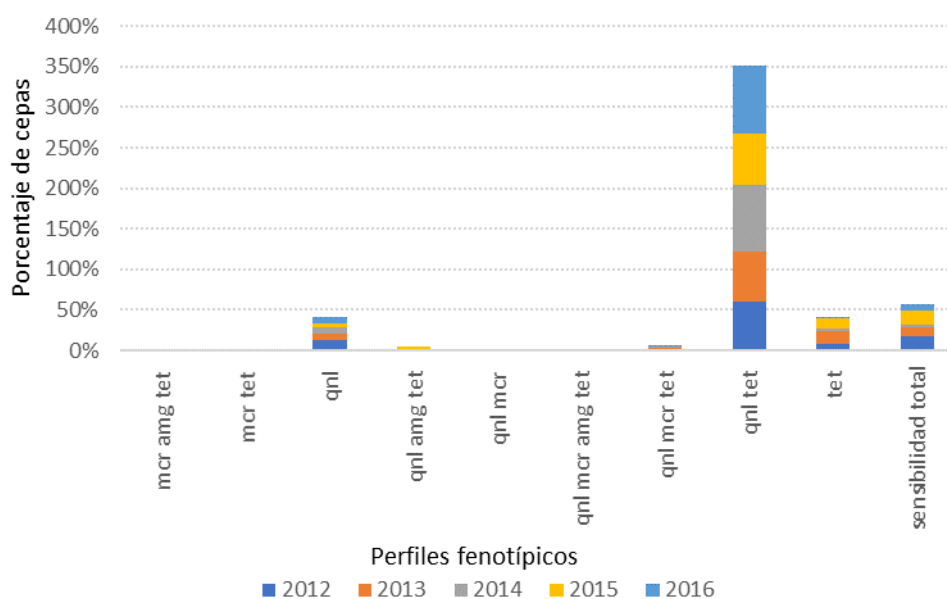


Figura 4.38: Porcentaje relativo intra-anual, años 2012 a 2016, de perfiles de sensibilidad a los diferentes antibióticos analizados de las cepas de *Campylobacter jejuni*. Para cada año se representa el porcentaje de cepas con una única resistencia o con diferentes combinaciones de resistencias a dos o más familias de antibióticos.

4.4 Análisis de la resistencia en aislados de *E. coli*

Perfiles de resistencias en cepas de *E. coli* y de *K. pneumoniae* aisladas de personas

La información reflejada en este apartado se ha obtenido de 71.512 cepas invasivas de *E. coli* aisladas entre 2001 y 2016 y de 12.021 cepas invasivas de *K. pneumoniae* aisladas entre 2006 y 2016.

Los análisis de correlaciones lineales de consumo y resistencia se han realizado con información obtenida de 34.695 cepas invasivas de *E. coli* y 8.073 cepas invasivas de *K. pneumoniae* aisladas entre 2012 y 2016.

Ampicilina

Desde 2001 hasta 2011 se produjo un aumento continuo en la prevalencia de la resistencia a ampicilina en aislados *E. coli* procedentes de aislamientos invasivos. Desde entonces, y hasta 2016, se ha estabilizado alrededor del 65 %. Los datos globales recogidos por la red EARS-Net en aislamientos invasivos de *E. coli*

muestran un aumento de la prevalencia de resistencia a ampicilina del 56,7 % en 2001 al 65 % en 2016 (figura 4.39).

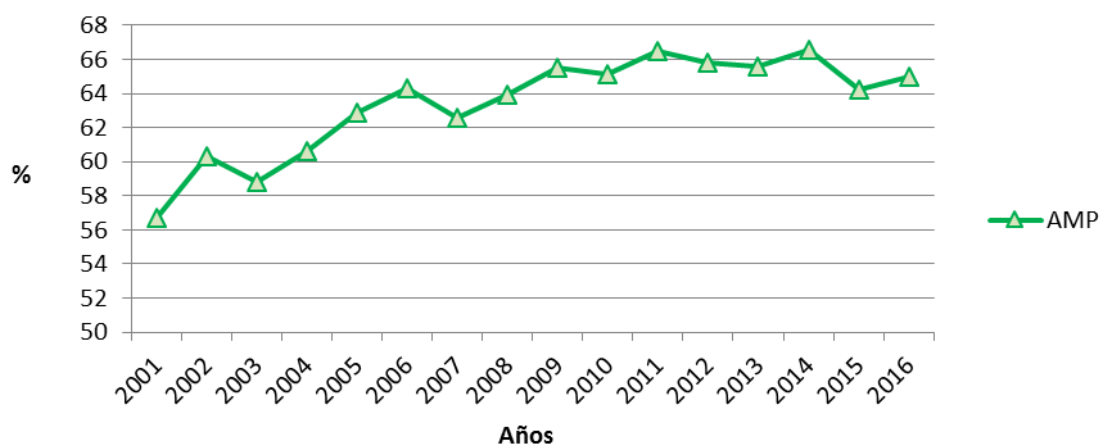


Figura 4.39: Evolución de la resistencia a ampicilina en aislamientos invasivos de *E. coli*, 2001-2016.

K. pneumoniae: es intrínsecamente resistente a aminopenicilinas debido a la producción de una beta-lactamasa cromosómica de clase A.

Cefalosporinas de 3ª y 4ª generación

En este apartado se recoge información de la resistencia a cefotaxima como principal marcador de la resistencia a cefalosporinas de 3ª generación. EARS-Net no dispone de información evolutiva de la resistencia a cefalosporinas de 4ª generación.

E. coli: desde el año 2001 hasta el 2016, se produjo un importante incremento en la prevalencia de resistencia a cefotaxima en aislamientos invasivos de *E. coli*, que pasó del 1,6 % en 2001 hasta el 14,2 % en 2016 (Chi-cuadrado de la tendencia: 896,7; $P < 0,0001$) (figura 4-40). Esta resistencia fue debida en su mayoría a la producción de β -lactamasas de espectro extendido (BLEEs), cifra que alcanzó el 12,3 % en 2016.

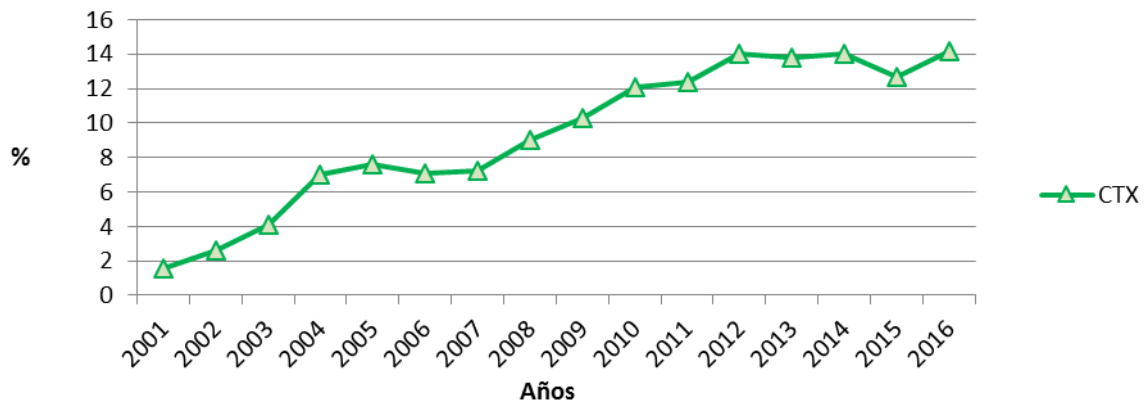


Figura 4.40: Evolución de la resistencia a cefotaxima en aislamientos invasivos de *E. coli*, 2001-2016.

K. pneumoniae: las cifras de resistencia a cefotaxima en aislamientos invasivos de *K. pneumoniae* se mantuvieron prácticamente constantes en valores en torno al 10 % desde 2006 hasta 2010, pero posteriormente se produjo un aumento mantenido que alcanzó el 23,1 % en 2016. Entre 2006-2016, el Chi-cuadrado de la tendencia fue de 202,2 ($P < 0,0001$), mientras que entre 2012-2016 fue de 21,24 ($P = 0,0003$). La figura 4.41 muestra la evolución descrita.

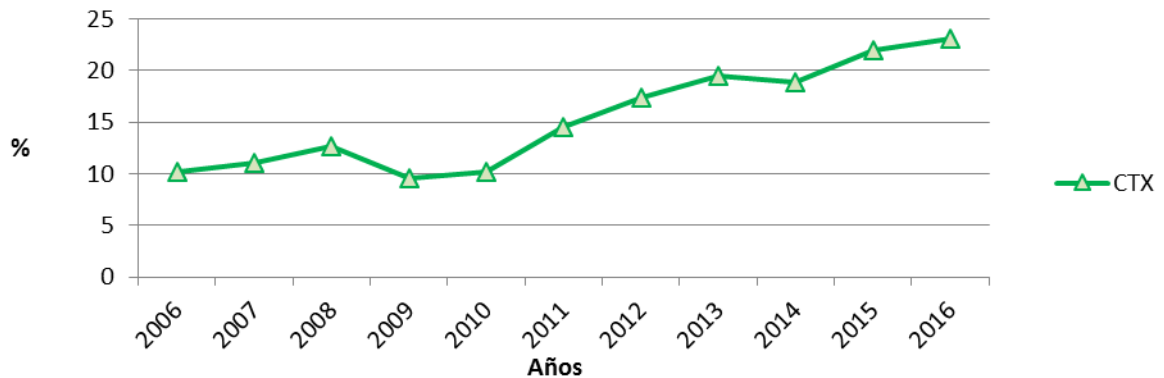


Figura 4.41: Evolución de la resistencia a cefotaxima en aislamientos invasivos de *K. pneumoniae*, 2006-2016.

Fluoroquinolonas

E. coli: la resistencia a ciprofloxacina en *E. coli* aumentó progresivamente desde 2001 hasta 2011, desde entonces se ha mantenido más o menos constante (Chi-cuadrado de la tendencia entre 2001-2016=23,72; $P = 0,2331$). En 2016 la

prevalencia de resistencia a ciprofloxacina en España, 34,1 %, era una de las más elevadas de Europa (figura 4.42).

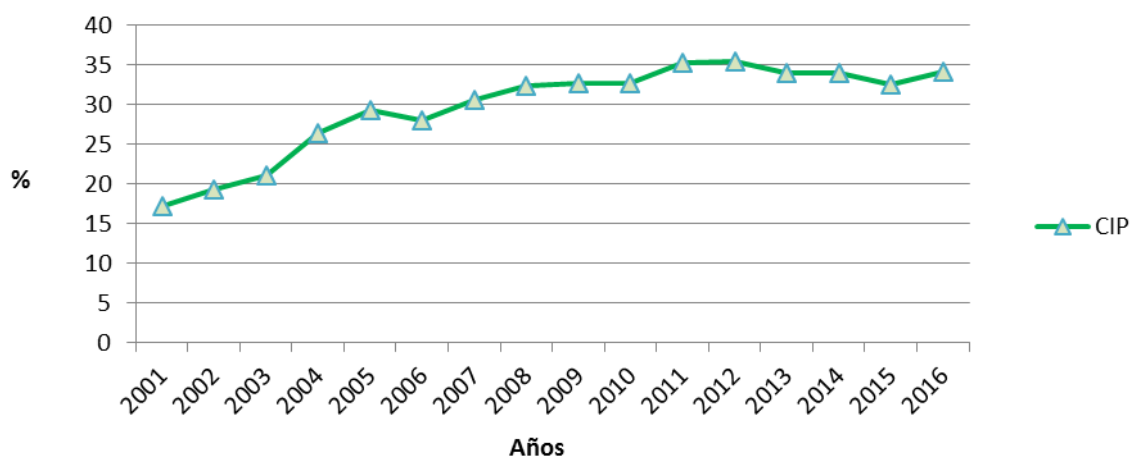


Figura 4.42: Evolución de la resistencia a ciprofloxacina en aislamientos invasivos de *E. coli*, 2001-2016.

K. pneumoniae: la resistencia a ciprofloxacina en aislamientos invasivos de *K. pneumoniae* se ha mantenido por encima del 15 % en los 10 últimos años, experimentando un aumento constante entre 2010 (16,5 %) y 2013 (23,3 %). En 2015 alcanzó el nivel máximo de la serie con 25,7 %. El Chi-cuadrado de la tendencia entre 2006 y 2016 fue de 19,92 ($P=0,03$), mientras que entre 2012 y 2016 fue de 18,8; $P<0,0001$ (figura 4.43).

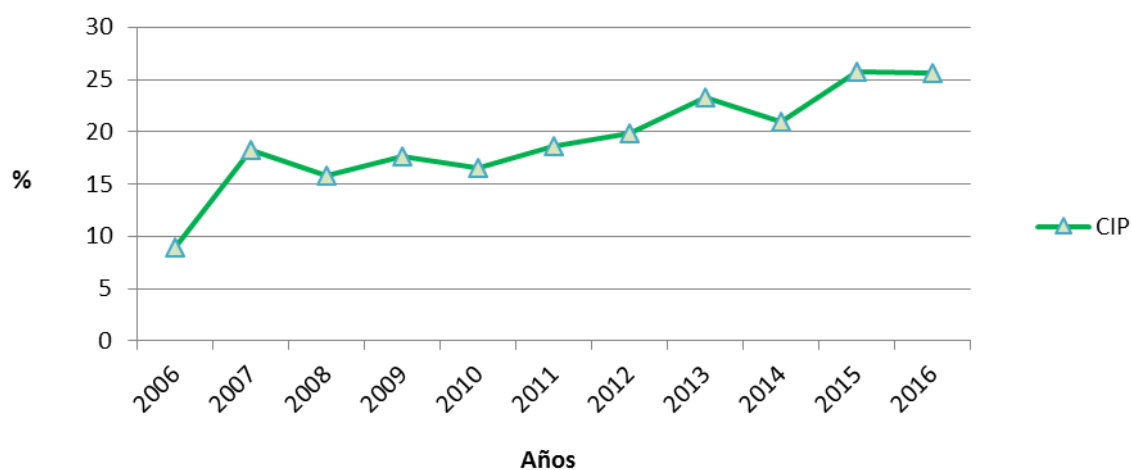


Figura 4.43: Evolución de la resistencia a ciprofloxacina en aislamientos invasivos de *K. pneumoniae*, 2006-2016.

Polimixinas

En los datos recogidos por la red EARS-Net se han informado casos puntuales de cepas resistentes a colistina (la polimixina estudiada en los centros españoles) desde 2013 hasta la fecha. Sin embargo, no se dispone de datos evolutivos de la prevalencia de resistencia a colistina en los últimos años; este dato se comenzó a recoger de forma sistematizada a partir de enero de 2017.

Se han descrito 200 casos de resistencia a colistina en aislamientos invasivos en las especies sometidas a vigilancia por EARS-Net: 115 *P. aeruginosa* en 9 hospitales, 48 *E. coli* en 2 hospitales, 25 *K. pneumoniae* en 5 hospitales y 12 *Acinetobacter* spp. en 3 hospitales. Se recogieron 11 casos en 2013, 8 en 2014, 15 en 2015 y el resto en 2017, en un total de 12 hospitales.

Tetraciclinas

La familia de las tetraciclinas es en la actualidad poco relevante en el tratamiento de infecciones invasivas por *E. coli* o *K. pneumoniae*. La resistencia a estos antibióticos no se vigila en EARS-Net para estos microorganismos.

Antibióticos carbapenémicos

E. coli

En 2011 se empezaron a detectar aislados de *E. coli* no sensibles a imipenem en EARS-Net, de forma esporádica y en ningún caso superando el 0,3 % anual. Su evolución anual se muestra en la figura 4.44 y la tabla 4.16.

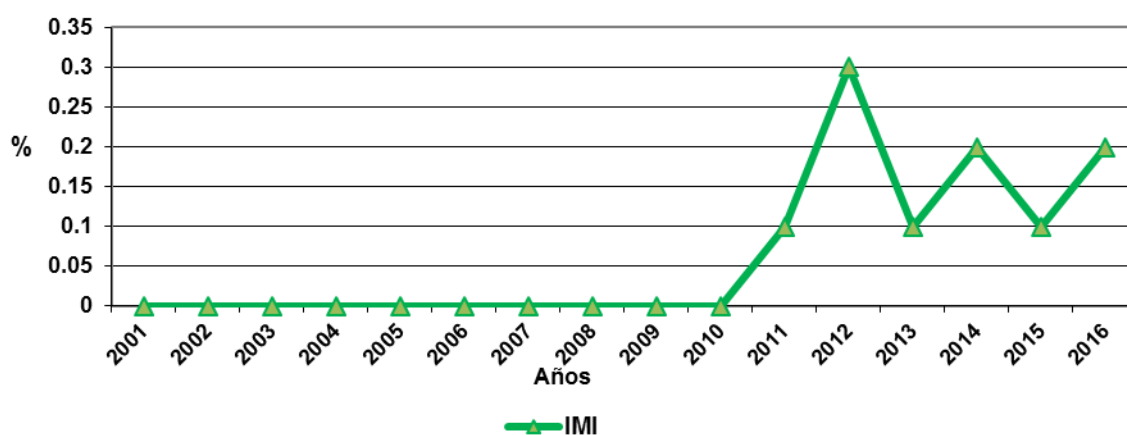


Figura 4.44: Evolución de la resistencia a imipenem en *E. coli* invasivo, 2001-2016.

K. pneumoniae: EARS-Net comenzó a detectar aislados de *K. pneumoniae* no sensibles a imipenem a partir de 2010. Al contrario de lo que sucedió con *E. coli*, el aumento de aislamientos ha sido estadísticamente significativo a lo largo de estos 7 años (Chi-cuadrado de la tendencia entre 2006 y 2016=18,53; P=0,04, Chi-cuadrado de la tendencia entre 2012 y 2016=24,58; P<0,0001). Dicha evolución se puede apreciar en las figuras 4.45, 4.46 y la tabla 4.16.

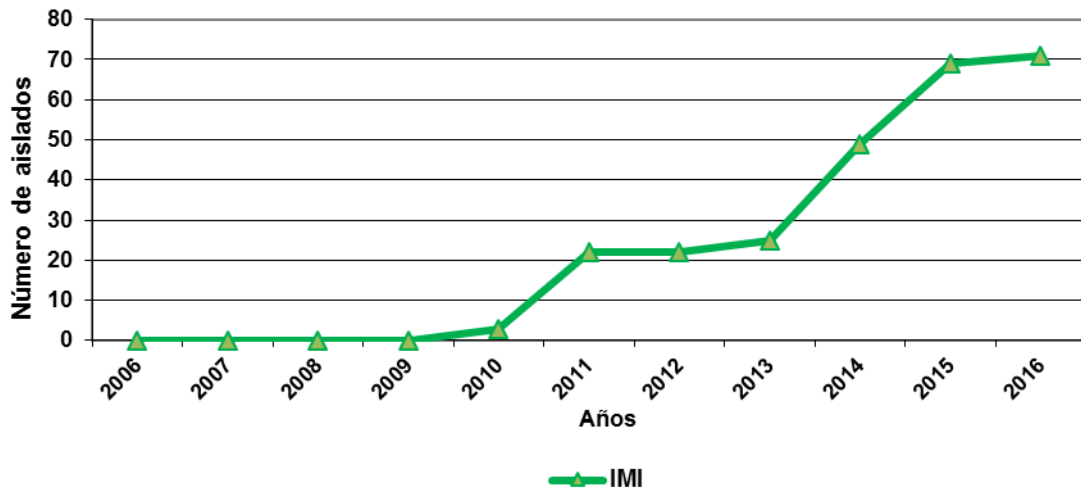


Figura 4.45: Evolución del número de aislados de *K. pneumoniae* resistentes a imipenem detectados en sangre por EARS-Net, 2001-2016.

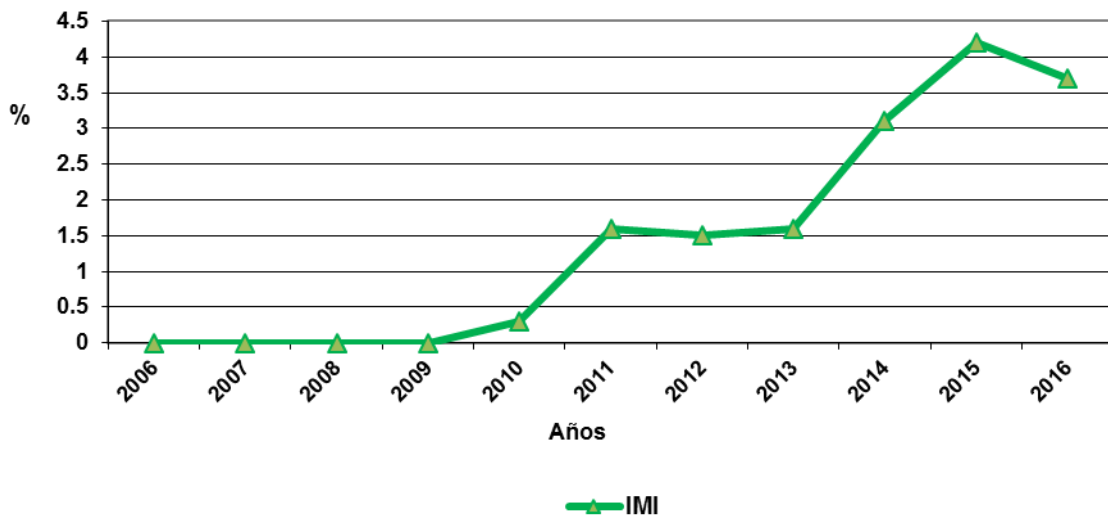


Figura 4.46: Evolución de la prevalencia de la resistencia a imipenem en *K. pneumoniae* invasivo, 2001-2016.

La tabla 4.16 recoge los casos de *E. coli* y *K. pneumoniae* no sensibles a imipenem detectados por la red EARS-Net así como el tipo de carbapenemasas que producían.

Tabla 4.16: Número de cepas invasivas no sensibles a carbapenémicos y producción de carbapenemasas.

<i>Klebsiella pneumoniae</i>					<i>Escherichia coli</i>				
Años	Cepas intermedias	Cepas resistentes	Cepas Productoras de Carbapenemasas	Cepas no Productoras de carbapenemasas	Años	Cepas intermedias	Cepas resistentes	Cepas Productoras de Carbapenemasas	Cepas no Productoras de carbapenemasas
2010	1	2	2 VIM y 1 IMP	0	2010	0	0	0	0
2011	6	16	17 OXA-48 Like y 1 KPC	4	2011	4	3	0	7
2012	6	16	11 OXA-48 Like, 3 VIM y 1 KPC	7	2012	17	3	0	20
2013	8	17	15 OXA-48 Like, 1 KPC y 1 VIM	8	2013	2	4	0	6
2014	16	33	34 OXA-48 Like, 4 KPC, 3 VIM y 3 IMP	5	2014	7	5	2 OXA-48 Like	10
2015	32	37	58 OXA-48 Like, 5 KPC y 3 VIM	3	2015	6	2	5 OXA-48 Like	3
2016	31	40	48 OXA-48 Like, 9 KPC, 4 VIM y 1 NDM	9	2016	6	4	8 OXA-48 Like	2

Perfiles de resistencias en cepas de *E. coli* aisladas de animales

En las figuras 4.47 hasta 4.51, pueden observarse diferentes perfiles de resistencias frente a antibióticos detectados en el conjunto de cepas de *E. coli* aisladas de animales durante el periodo 2011-2016.

El claro efecto de especie animal en el perfil fenotípico de resistencias antibióticas en las cepas de *E. coli* examinadas obliga a hacer un tratamiento diferencial de los datos, en cepas aisladas de aves (pollos-gallinas y pavos) y cepas aisladas de porcinos y bovinos. No obstante, este tratamiento diferencial se refleja en la tablas pero no en las figuras lo que provoca picos/valles en las mismas. Destacan porcentajes altos de resistencia frente a ampicilina, fluoroquinolonas y tetraciclina. También se debe destacar la ausencia de cepas resistentes a colistina durante 2011-2013 y la aparición de cepas con fenotipo de resistencia a partir de 2014, que se ha mantenido en porcentajes muy bajos.

Ampicilina

En la tabla 4.17 y en la figura 4.47 pueden verse los porcentajes anuales de resistencias a ampicilina de las cepas de *E. coli* de cualquier origen animal, de las aisladas de aves y de las aisladas de mamíferos, durante el periodo 2011-2016. En la figura 4.47 se observa un marcado perfil en pico de sierra, con picos en los

años 2012, 2014 y 2016, y valles en los años 2011, 2013 y 2015, variaciones coincidentes con las especies animales que se muestrean según sean años pares (pollos-gallinas y pavos) o impares (porcino y bovino), como puede apreciarse en los resultados plasmados en la tabla 4.17.

Tabla 4.17: Porcentaje anual de resistencias frente a ampicilina de las cepas de *E. coli* de cualquier origen animal, de las cepas de *E. coli* aisladas de aves o de las cepas de *E. coli* aisladas de mamíferos, durante el periodo 2011-2016.

Año	<i>E. coli</i>	<i>E. coli</i> gallinas	<i>E. coli</i> pavos	<i>E. coli</i> porcino	<i>E. coli</i> bovino
2011	43,53			72,35	14,71
2012	72,35	72,35			
2013	54,31	70,00		76,47	16,47
2014	78,82	72,35	85,29		
2015	52,35			82,35	22,35
2016	72,81	62,57	83,04		

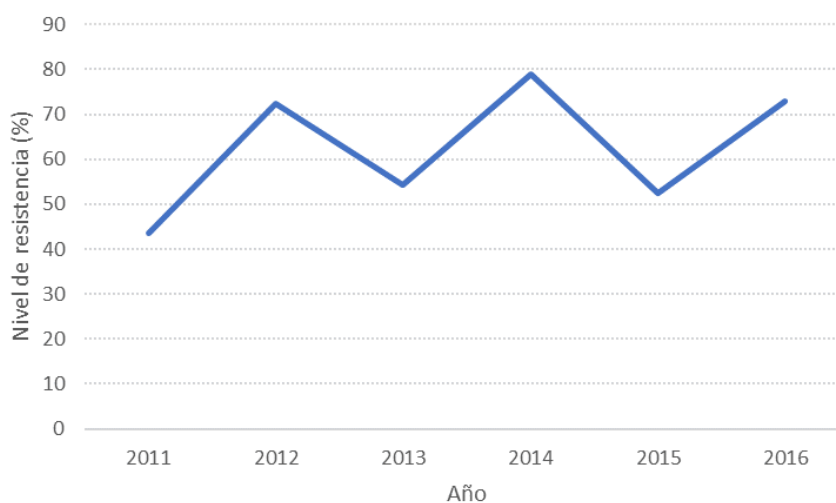


Figura 4.447: Evolución del porcentaje anual de resistencias fenotípicas frente a ampicilina de las cepas de *E. coli* de cualquier origen animal durante el periodo 2011-2016.

Cefalosporinas de 3ª generación

En la tabla 4.18 y en la figura 4.48 pueden verse los porcentajes anuales de resistencias fenotípicas frente a cefotaxima de las cepas de *E. coli* de cualquier

origen animal, de las cepas de *E. coli* aisladas de aves o de las cepas de *E. coli* aisladas de mamíferos, durante el periodo 2011-2016. En la figura 4.48 se observa un marcado perfil en pico de sierra, con picos en los años 2012, 2014 y 2016, y valles en los años 2011, 2013 y 2015, variaciones coincidentes con las especies animales que se muestrean según sean años pares (pollos-gallinas y pavos) o impares (porcino y bovino), como puede apreciarse en los resultados plasmados en la tabla 4.18.

Tabla 4.18: Porcentaje anual de resistencias fenotípicas frente a cefotaxima de las cepas de *E. coli* de cualquier origen animal, de las cepas de *E. coli* aisladas de aves o de las cepas de *E. coli* aisladas de mamíferos, durante el periodo 2011-2016.

Año	<i>E. coli</i>	<i>E. coli</i> gallinas	<i>E. coli</i> pavos	<i>E. coli</i> porcino	<i>E. coli</i> bovino
2011	0,29			0,59	0,00
2012	20,00	20,00			
2013	5,49	15,88		0,59	0,00
2014	12,35	14,71	10,00		
2015	0,29			0,59	0,00
2016	13,16	9,36	16,96		

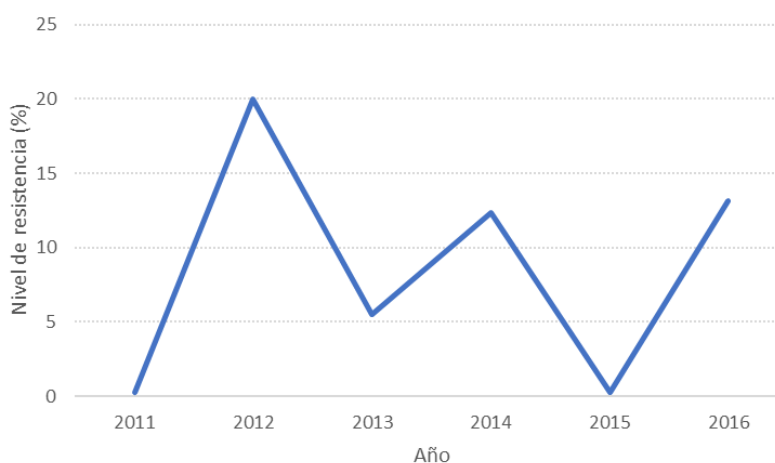


Figura 4.48: Evolución del porcentaje anual de resistencias fenotípicas frente a cefotaxima de las cepas de *E. coli* de cualquier origen animal durante el periodo 2011-2016.

Fluoroquinolonas

En la tabla 4.19 y en la figura 4.49 pueden verse los porcentajes anuales de resistencias fenotípicas frente a ciprofloxacino de las cepas de *E. coli* de cualquier origen animal, de las cepas de *E. coli* aisladas de aves o de las cepas de *E. coli* aisladas de mamíferos, durante el periodo 2011-2016. En la figura 4-49 se observa un marcado perfil en pico de sierra, con picos en los años 2012, 2014 y 2016, y valles en los años 2011, 2013 y 2015, variaciones coincidentes con las especies animales que se muestrean según sean años pares (pollos-gallinas y pavos) o impares (porcino y bovino), como puede apreciarse en los resultados plasmados en la tabla 4.19.

Tabla 4.19: Porcentaje anual de resistencias fenotípicas frente a ciprofloxacino de las cepas de *E. coli* de cualquier origen animal, de las cepas de *E. coli* aisladas de aves o de las cepas de *E. coli* aisladas de mamíferos, durante el periodo 2011-2016.

Año	<i>E. coli</i>	<i>E. coli</i> gallinas	<i>E. coli</i> pavos	<i>E. coli</i> porcino	<i>E. coli</i> bovino
2011	15,88			28,24	3,53
2012	88,82	88,82			
2013	38,43	82,35		30,00	2,94
2014	85,00	85,29	84,71		
2015	24,41			45,29	3,53
2016	78,36	90,64	66,08		

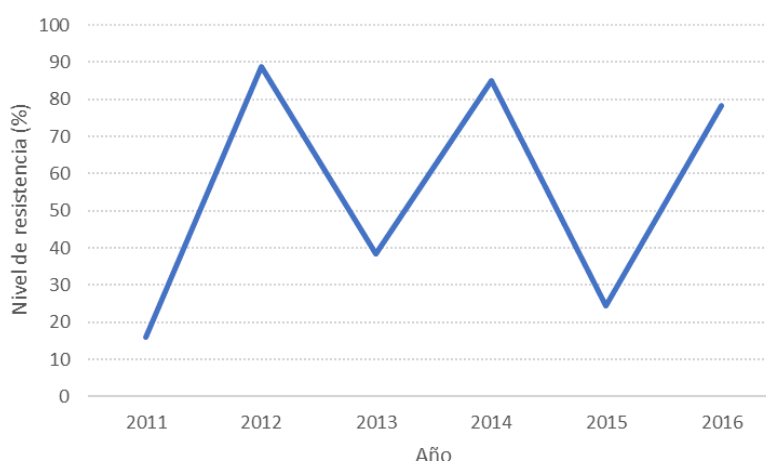


Figura 4.49: Evolución del porcentaje anual de resistencias fenotípicas frente a ciprofloxacino de las cepas de *E. coli* de cualquier origen animal durante el periodo 2011-2016.

Polimixinas

En la tabla 4.20 y en la figura 4.50 pueden verse los porcentajes anuales de resistencias fenotípicas frente a colistina de las cepas de *E. coli* de cualquier origen animal, de las cepas de *E. coli* aisladas de aves o de las cepas de *E. coli* aisladas de mamíferos, durante el periodo 2011-2016. En la figura 4.50 se observa un ligero aumento de cepas resistentes a partir del año 2014, tanto en las cepas aisladas de aves, como en las cepas aisladas de porcino (tabla 4.20).

Tabla 4.20: Porcentaje anual de resistencias fenotípicas frente a colistina de las cepas de *E. coli* de cualquier origen animal, de las cepas de *E. coli* aisladas de aves o de las cepas de *E. coli* aisladas de mamíferos, durante el periodo 2011-2016.

Año	<i>E. coli</i>	<i>E. coli</i> gallinas	<i>E. coli</i> pavos	<i>E. coli</i> porcino	<i>E. coli</i> bovino
2011	0,29			0,59	0,00
2012	0,00	0,00			
2013	0,20	0,00		0,59	0,00
2014	1,76	0,00	3,53		
2015	1,47			2,94	0,00
2016	1,76	0,59	2,92		

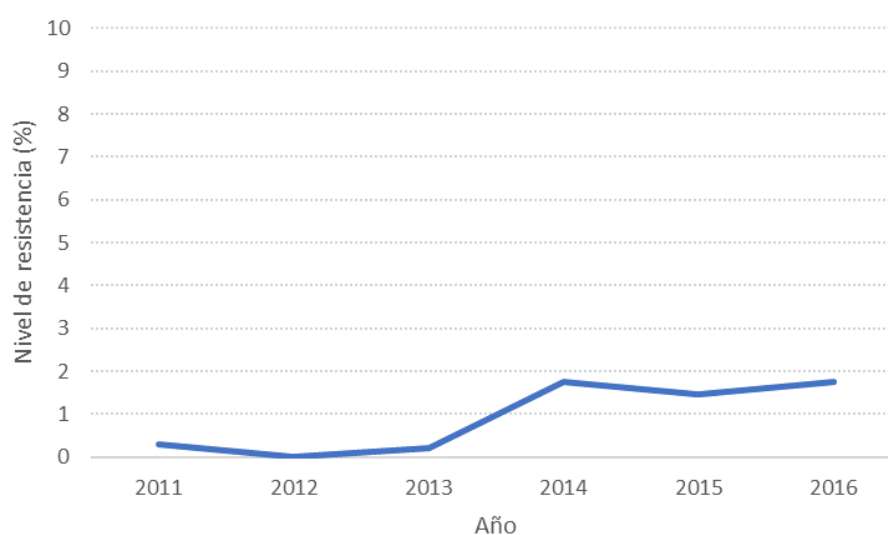


Figura 4.450: Evolución del porcentaje anual de resistencias fenotípicas frente a colistina de las cepas de *E. coli* de cualquier origen animal durante el periodo 2011-2016.

Tetraciclinas

En la tabla 4.21 y en la figura 4.51 pueden verse los porcentajes anuales de resistencias fenotípicas frente a colistina de las cepas de *E. coli* de cualquier origen animal, de las cepas de *E. coli* aisladas de aves o de las cepas de *E. coli* aisladas de mamíferos, durante el periodo 2011-2016. En la figura 4.51 se observa que, durante todo el periodo de estudio, las cepas de *E. coli* aisladas de animales tuvieron porcentajes de resistencia superiores al 60 %, manteniéndose estos datos tanto en las cepas aisladas de aves, como en las cepas aisladas de porcino, siendo las cepas de bovino las que tuvieron menores porcentajes de resistencia (tabla 4.21).

Tabla 4.21: Porcentaje anual de resistencias fenotípicas frente a tetraciclina de las cepas de *E. coli* de cualquier origen animal, de las cepas de *E. coli* aisladas de aves o de las cepas de *E. coli* aisladas de mamíferos, durante el periodo 2011-2016.

Año	<i>E. coli</i>	<i>E. coli</i> gallinas	<i>E. coli</i> pavos	<i>E. coli</i> porcino	<i>E. coli</i> bovino
2011	66,18			90,00	42,35
2012	61,76	61,76			
2013	67,06	64,12		89,41	47,65
2014	74,12	60,59	87,65		
2015	71,47			89,41	53,53
2016	71,93	61,40	82,46		

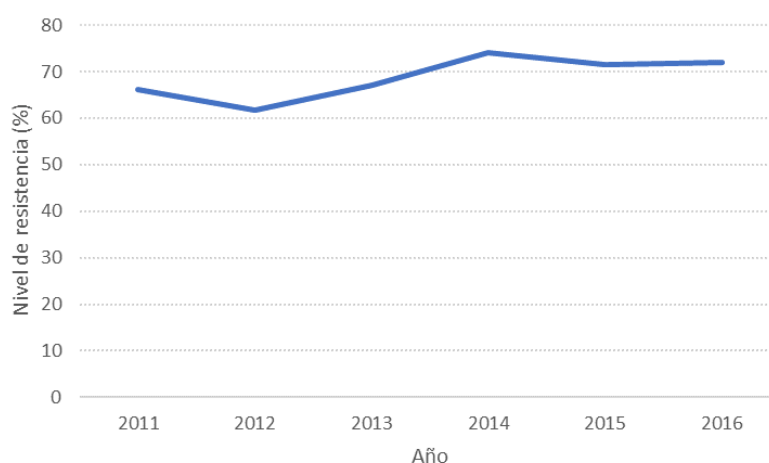


Figura 4.461: Evolución del porcentaje anual de resistencias fenotípicas frente a tetraciclina de las cepas de *E. coli* de cualquier origen animal durante el periodo 2011-2016.

Resistencias múltiples en cepas de *E. coli* aisladas de animales

En la figura 4.52 puede apreciarse el mismo efecto año/especie animal en los perfiles de cepas con sensibilidad total, con mono-resistencias o con resistencias múltiples. En el caso de *E. coli* es importante destacar la detección de cepas, afortunadamente en porcentajes bajos, con resistencias a siete familias de antibióticos diferentes.

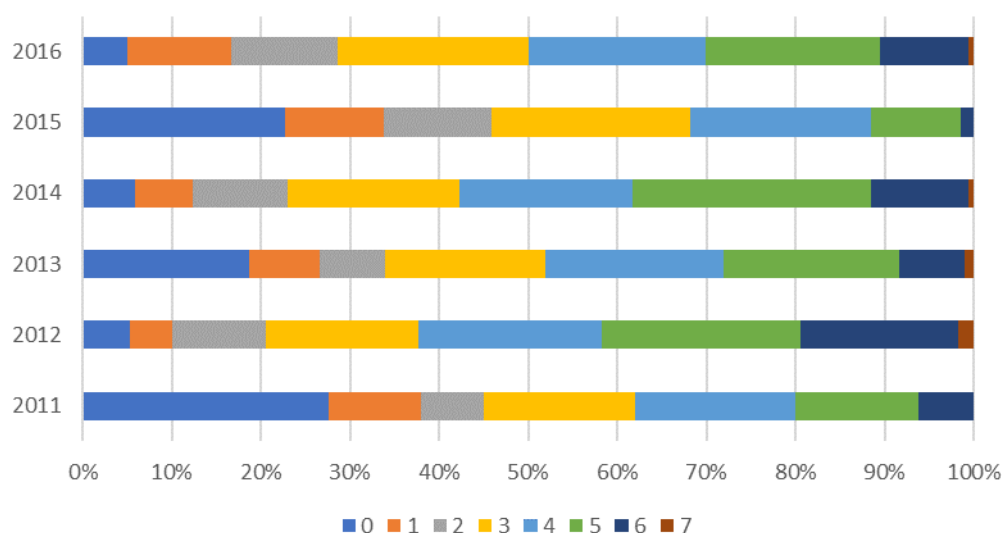


Figura 4.472: Porcentaje relativo intra-anual, años 2011 a 2016, de perfiles de sensibilidad fenotípica a los diferentes antibióticos analizados de las cepas de *E. coli*. Para cada año se representa el porcentaje de cepas sensibles a todas las familias de antibióticos analizadas (0), con resistencias únicas (1) o con resistencias a diferentes combinaciones de dos o más familias de antibióticos (2-7).

También visible en la figura 4.52, pero con más claridad en la figura 4.53, el elevado porcentaje de cepas con tres o más resistencias fenotípicas, por encima del 50 %, en las cepas de *E. coli* aisladas de animales de granja durante el periodo 2011-2016. Obsérvense también los picos de sierra en la gráfica de la figura 4.53.

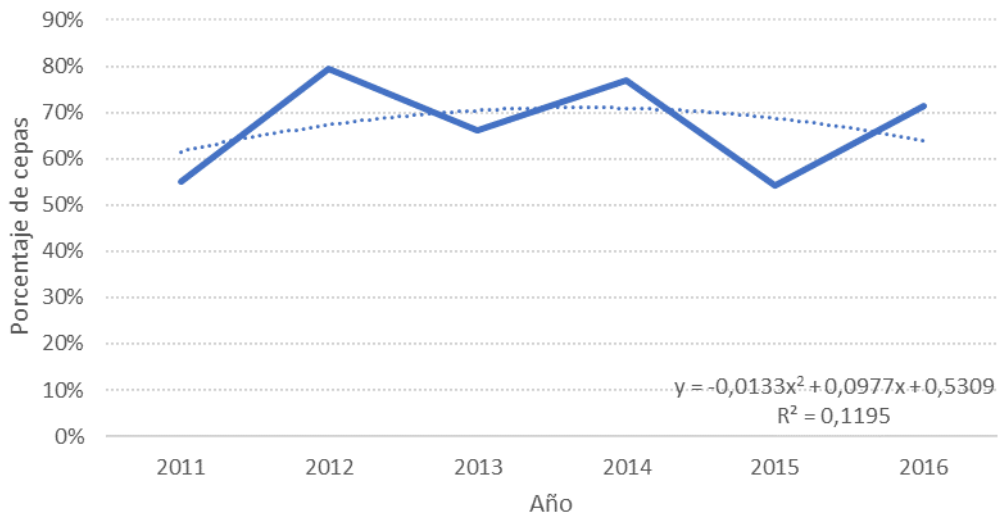


Figura 4.483: Evolución anual (años 2011 a 2016) del porcentaje de cepas con multi-resistencia fenotípica (resistentes a 3 o 4 familias de antibióticos) de las cepas de *E. coli* analizadas.

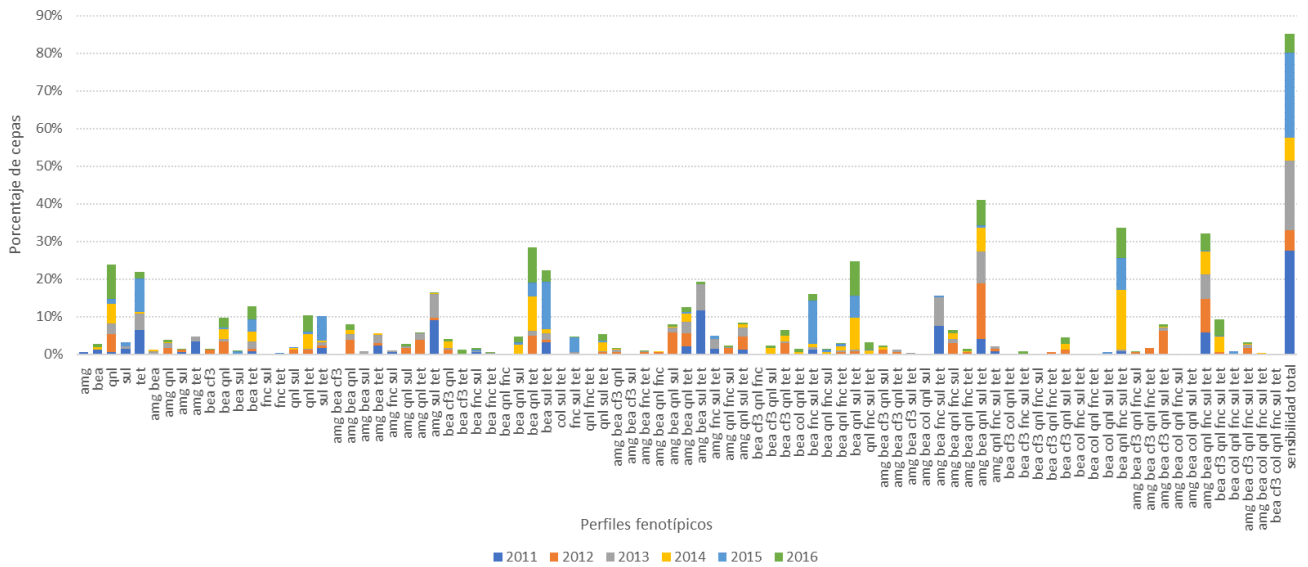


Figura 4.494: Porcentaje relativo intra-anual, años 2011 a 2016, de perfiles de sensibilidad fenotípica a los diferentes antibióticos analizados de las cepas de *E. coli*. Para cada año se representa el porcentaje de cepas con una única resistencia o con diferentes combinaciones de resistencias a dos o más familias de antibióticos.

En la figura 4.54 podemos ver el amplísimo rango de perfiles de resistencia detectado en las cepas de *E. coli* aisladas durante el periodo 2011-2016 de diferentes especies animales. En esta figura destaca el perfil $amg^r\ bea^r\ qnl^r\ sul^r\ tet^r$, con o sin perfil fenotípico fnc^r , como el más frecuente y como el que se ha mantenido, con relativa constancia, durante el periodo examinado. También destaca el perfil $bea^r\ qnl^r\ sul^r\ tet^r$, con o sin perfil fenotípico fnc^r , aunque, en este caso, las cepas se hicieron más frecuentes a partir del año 2014.

Como se apuntaba anteriormente, se ha considerado necesario separar las cepas de *E. coli* por la especie animal de origen, en este caso haciendo la diferenciación según su origen aviario o de mamíferos.

Con las cepas aviarias se han construido los gráficos de las figuras 4.55, 4.56 y 4.57; mientras que con las cepas de mamíferos se han construido los gráficos de las figuras 4.58, 4.59 y 4.60.

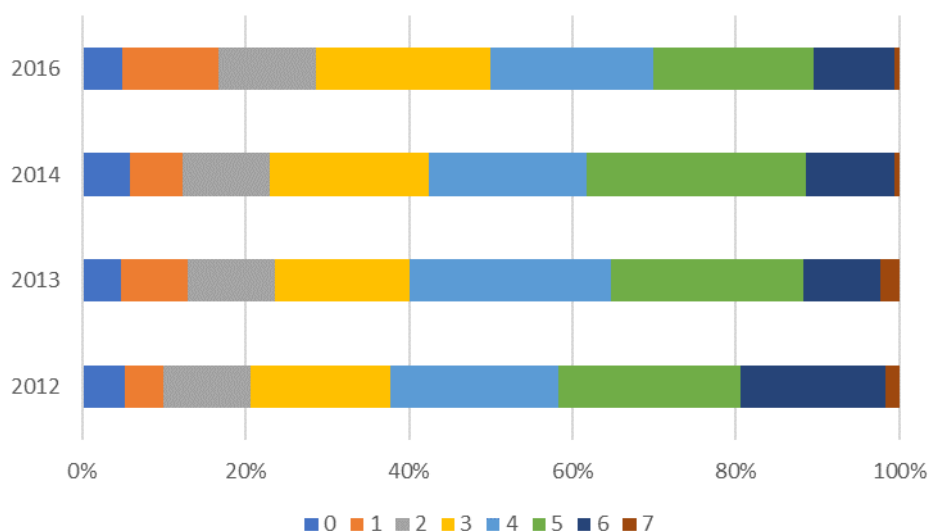


Figura 4.505: Porcentaje relativo intra-anual, años 2012 a 2016, de perfiles de sensibilidad fenotípica a los diferentes antibióticos analizados de las cepas de *E. coli* aisladas de aves. Para cada año se representa el porcentaje de cepas sensibles a todas las familias de antibióticos analizadas (0), con resistencias únicas (1) o con resistencias a diferentes combinaciones de dos o más familias de antibióticos (2-7).

En las figuras 4.55 y 4.56 puede apreciarse el alto porcentaje de cepas con resistencias a tres o más familias de antibióticos y, en todos los años, con presencia de cepas resistentes a 7 familias de antibióticos. Como dato positivo se puede destacar la ligera, aunque constante, tendencia decreciente en el

porcentaje de multirresistencias de las cepas de *E. coli* aisladas de aves (figura 4.56).

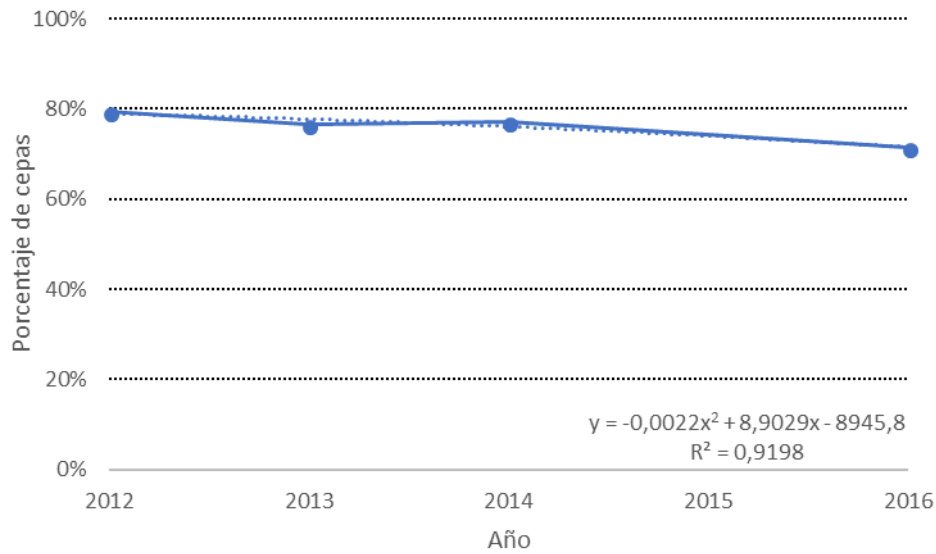


Figura 4.516: Evolución anual (años 2012 a 2016) del porcentaje de cepas con multi-resistencia fenotípica (resistentes a 3 o 4 familias de antibióticos) de las cepas de *E. coli* aisladas de aves.

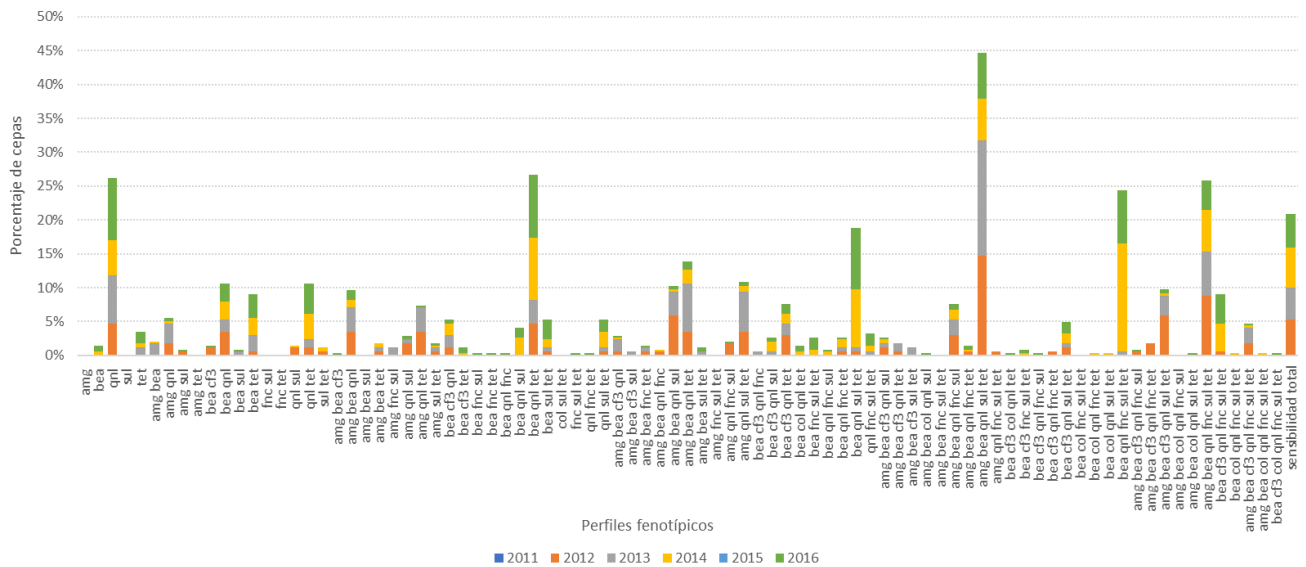


Figura 4.527: Porcentaje relativo intra-anual, años 2012 a 2016, de perfiles de sensibilidad fenotípica a los diferentes antibióticos analizados de las cepas de *E. coli* aisladas de aves. Para cada año se representa el porcentaje de cepas con una única resistencia o con diferentes combinaciones de resistencias a dos o más familias de antibióticos.

En la figura 4.57 destaca el perfil amg^r bea^r qnl^r sul^r tet^r , con o sin perfil fenotípico fnc^r , como el más frecuente y constante entre las cepas de *E. coli* aisladas de aves durante el periodo 2012-2016. También destaca el perfil bea^r qnl^r sul^r tet^r , con o sin perfil fenotípico fnc^r ; en este caso, las cepas se hicieron más frecuentes a partir del año 2014. El porcentaje de cepas sensibles a todos los antibióticos analizados se ha mantenido en niveles anuales constantes del 5 %.

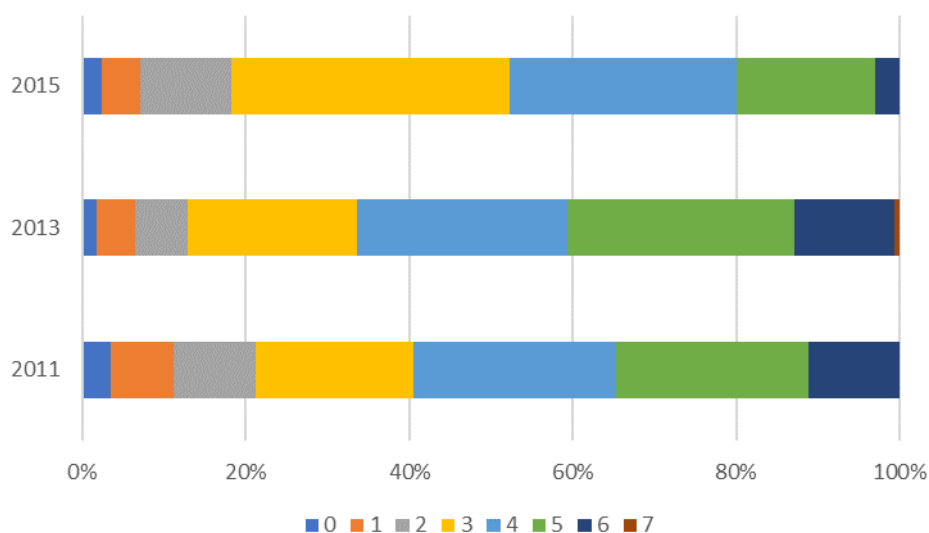


Figura 4.58: Porcentaje relativo intra-anual, de los años 2011, 2013 y 2015, de perfiles de sensibilidad fenotípica a los diferentes antibióticos analizados de las cepas de *E. coli* aisladas de porcino. Para cada año se representa el porcentaje de cepas sensibles a todas las familias de antibióticos analizadas (0), con resistencias únicas (1) o con resistencias a diferentes combinaciones de dos o más familias de antibióticos (2-7).

En las figuras 4.58 y 4.59 se puede observar el alto nivel de cepas con resistencias a tres o más familias de antibióticos, y en todos los años, en las cepas de *E. coli* aisladas de porcino.

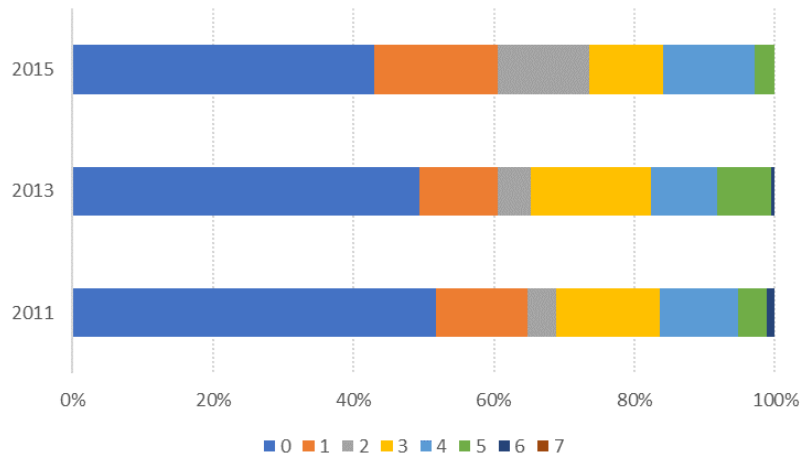


Figura 4.541: Porcentaje relativo intra-anual, años 2012 a 2016, de perfiles de sensibilidad fenotípica a los diferentes antibióticos analizados de las cepas de *E. coli* aisladas de bovino. Para cada año se representa el porcentaje de cepas sensibles a todas las familias de antibióticos analizadas (0), con resistencias únicas (1) o con resistencias a diferentes combinaciones de dos o más familias de antibióticos (2-7).

En las figuras 4.61 y 4.62 se puede observar un nivel por debajo del 35 % de cepas con resistencias a tres o más familias de antibióticos, y en todos los años, en las cepas de *E. coli* aisladas de bovino. Los porcentajes de resistencia de cepas de *E. coli* aisladas de bovino fueron significativamente menores a los obtenidos para cepas aviarias y porcinas.

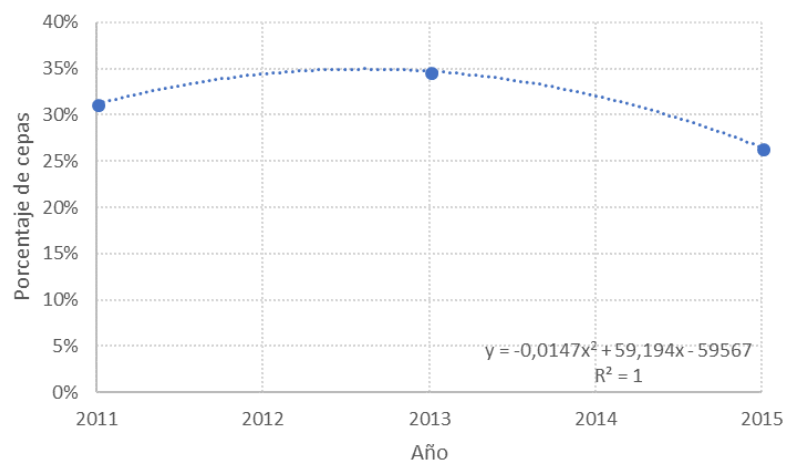


Figura 4.552: Evolución anual (años 2011 a 2015) del porcentaje de cepas con multirresistencia fenotípica (resistentes a 3 ó 4 familias de antibióticos) de las cepas de *E. coli* aisladas de bovino.

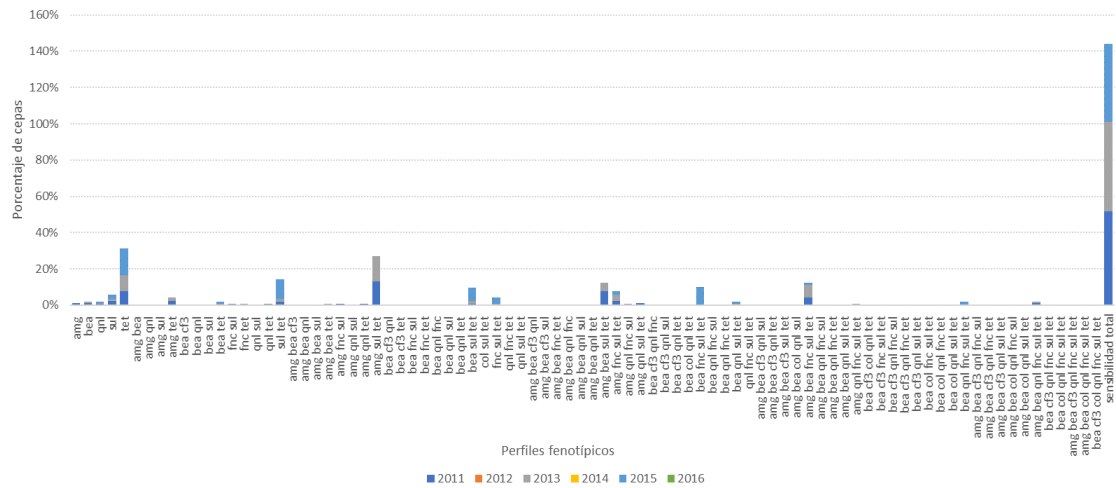


Figura 4.563: Porcentaje relativo intra-anual, años 2011 a 2015, de perfiles de sensibilidad fenotípica a los diferentes antibióticos analizados de las cepas de *E. coli* aisladas de bovino. Para cada año se representa el porcentaje de cepas con una única resistencia o con diferentes combinaciones de resistencias a dos o más familias de antibióticos.

En la figura 4.63 destaca el perfil de cepas sensibles a todos los antibióticos analizados, como el más frecuente y constante entre las cepas de *E. coli* aisladas de bovino. Resaltar también que, entre las cepas con resistencias múltiples, no destaca ningún perfil específico.

5. Análisis de las relaciones entre consumo y resistencia

Para el análisis de la relación entre el consumo y la resistencia a los antibióticos, se transformaron los perfiles de resistencia al logaritmo natural de la probabilidad de resistencia ($\ln[R/1-R]$), para obtener un rango de $-\infty$ a $+\infty$ (van de Sande-Bruinsma *et al.*, 2008).

Aunque se han realizado los análisis de las diferentes relaciones entre el consumo de una determinada familia de antibióticos y las resistencias que directamente pueden estar relacionadas, en este informe sólo se incluyen aquellas relaciones que han mostrado un nivel estadísticamente significativo ($P < 0,05$), con tendencia estadística ($P < 0,1$) o ligeramente superiores.

5.1. Relaciones entre el consumo de antibióticos en salud humana y el perfil de resistencia a los antibióticos en cepas de *Salmonella* spp. aisladas de personas

En la tabla 5.1 se resume el análisis de correlación (coeficiente de correlación R y la probabilidad P) entre el consumo de diferentes familias de antibióticos y el porcentaje de resistencia de las cepas aisladas de muestras de personas de *Salmonella* Enteritidis, *Salmonella* Typhimurium y *Salmonella* spp. entre los años 2012 y 2016.

Tabla 5.1: Matriz de correlaciones entre los niveles de resistencia y los consumos de antibióticos, expresados en DHD, para las cepas de *Salmonella* Enteritidis, *Salmonella* Typhimurium y *Salmonella* spp. aisladas de personas entre 2012 y 2016.

		<i>Salmonella</i> Enteritidis	<i>Salmonella</i> Typhimurium	<i>Salmonella</i> spp.
Cefalosporinas 3 ^a y 4 ^a uso hospitalario	<i>R</i>	-0.458	-0.267	-0.550
	<i>P</i>	0.44	0.66	0.34
Flouroquinolonas uso hospitalario	<i>R</i>	-0.562	-0.281	ND
	<i>P</i>	0.32	0.65	ND
Flouroquinolonas receta oficial	<i>R</i>	0.394	0.601	0.142
	<i>P</i>	0.44	0.21	0.79

Carbapenémicos uso hospitalario	R	-0.405	-0.877	-0.821
	P	0.50	0.05	0.09
Tetraciclinas uso hospitalario	R	-0.830	-0.697	-0.929
	P	0.08	0.17	0.02
Tetraciclinas receta oficial	R	-0.446	-0.539	-0.270
	P	0.45	0.35	0.66

Como puede verse en la tabla 5.1, no se ha detectado relación estadísticamente significativa entre el consumo de cefalosporinas de 3ª y 4ª generación y la aparición de resistencia en *Salmonella* spp. (tanto si el análisis se hace por serotipo como si se realiza para *Salmonella* spp.).

Tampoco existe relación estadísticamente significativa entre el consumo de fluoroquinolonas y otras quinolonas y la aparición de resistencia en *Salmonella* spp. (tanto si el análisis se hace por serotipo mayoritarios como si se realiza para *Salmonella* spp.).

Sí que se observaron correlaciones significativas entre el consumo de carbapenémicos en hospitales y el porcentaje de resistencias a carbapenem en las cepas de *S. Typhimurium* y *Salmonella* spp. También la correlación fue significativa entre el consumo hospitalario de tetraciclinas y las resistencias a tetraciclina de *S. Enteritidis* y de *Salmonella* spp. En estos casos de relación significativa, los porcentajes de resistencias a carbapenem y a tetraciclina, fueron inversamente proporcionales al consumo de carbapenémicos o de tetraciclinas, respectivamente (tabla 5.1 y figuras 5.1, 5.2, 5.3 y 5.4).

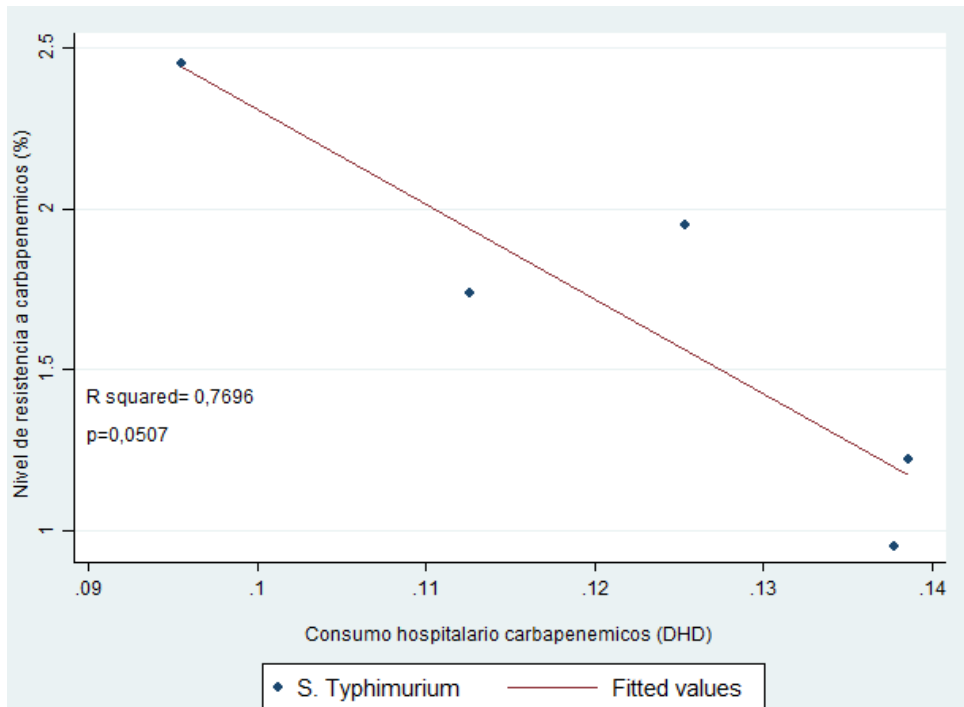


Figura 5.1: Relación lineal entre el porcentaje de resistencias a carbapenémicos de las cepas de *Salmonella Typhimurium*, examinadas durante el periodo 2012-2016, y el consumo hospitalario, en DHDs, de carbapenémicos.

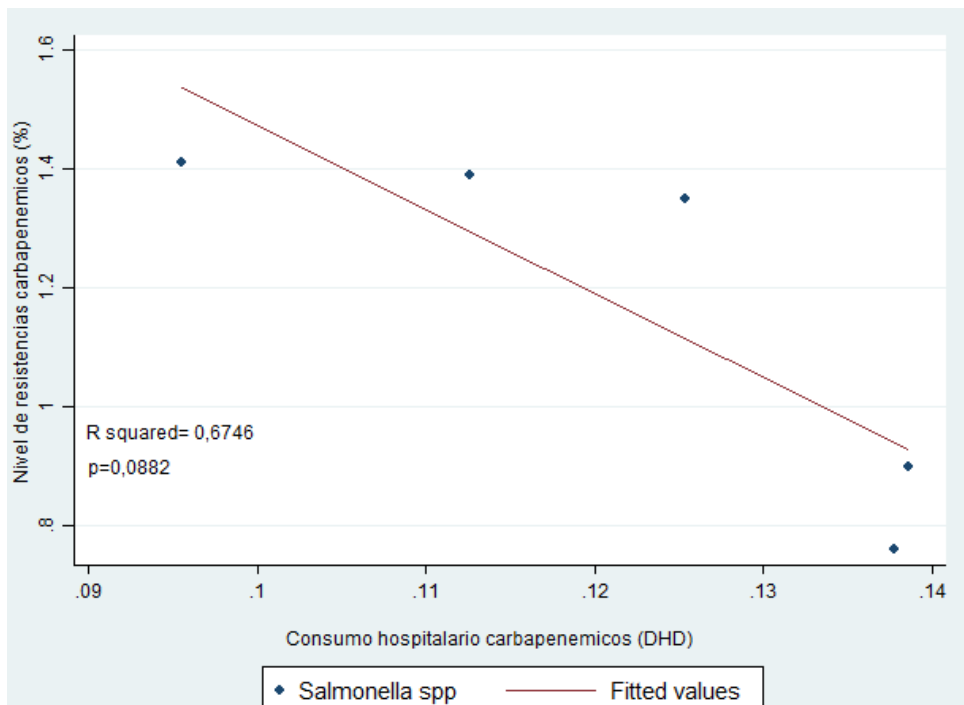


Figura 5.2: Relación lineal entre el porcentaje de resistencias a carbapenémicos de las cepas de *Salmonella spp.*, examinadas durante el periodo 2012-2016, y el consumo hospitalario, en DHDs, de carbapenémicos.

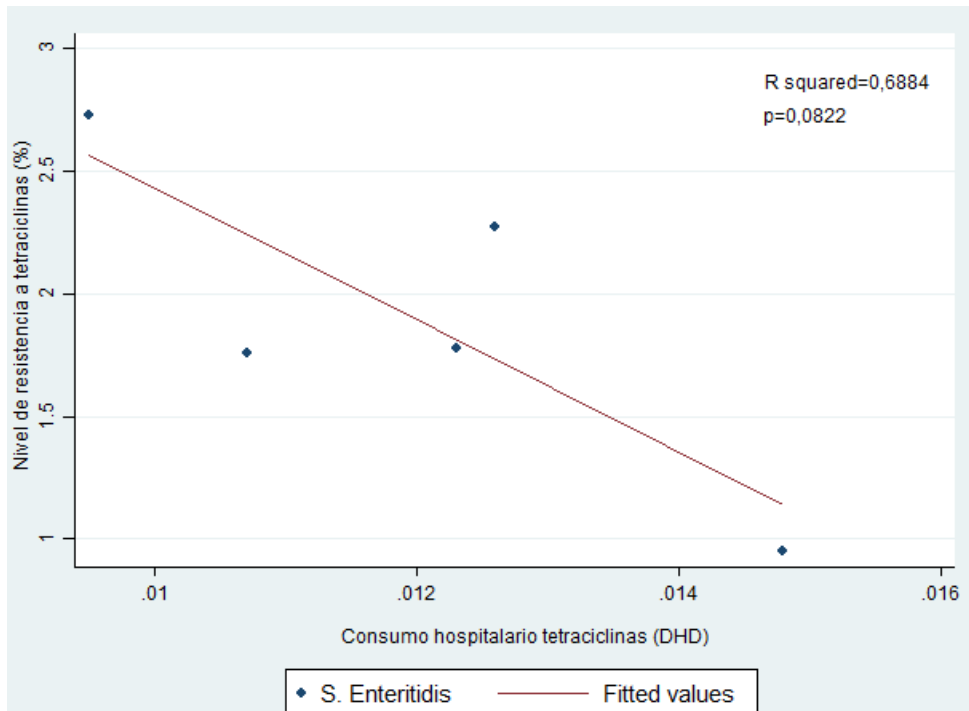


Figura 5.3: Relación lineal entre el porcentaje de resistencias a tetraciclina de las cepas de *Salmonella* Enteritidis, examinadas durante el periodo 2012-2016, y el consumo hospitalario, en DHDs, de tetraciclinas.

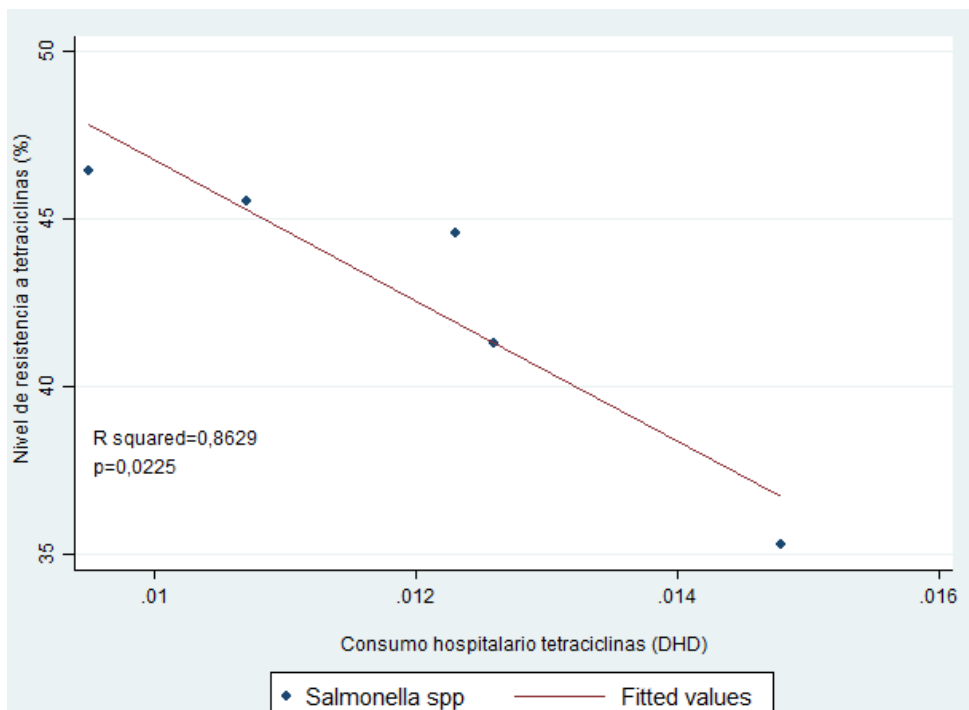


Figura 5.4: Relación lineal entre el porcentaje de resistencias a tetraciclina de las cepas de *Salmonella* spp., examinadas durante el periodo 2012-2016, y el consumo hospitalario, en DHDs, de tetraciclinas.

5.2. Relaciones entre el consumo de antibióticos en sanidad animal y el perfil de resistencia a los antibióticos en cepas de *Salmonella* spp. aisladas de animales

En el caso de cepas de *Salmonella* spp. aisladas de animales, no se observó ninguna correlación significativa, y con sentido epidemiológico, entre los consumos globales, o por familias de antibióticos, y el porcentaje de resistencias fenotípicas a los diferentes antibióticos analizados, tanto cuando se analizan el conjunto de cepas de *Salmonella* (tabla 5.2), como cuando se introducen en el análisis sólo las cepas de las cinco serovariedades más prevalentes (tabla 5.3).

Tabla 5-2: Matriz de correlaciones entre los niveles de resistencia, expresados como LnOdds, y los consumos de antibióticos, expresados en mg/PCU, para todas las cepas *Salmonella* spp. aisladas de animales entre 2011 y 2016.

Resistencia		Consumo de antibióticos						
		Total_JIACRA	Betalactámicos	Fluoroquinolonas	Polimixinas	Tetraciclinas	Macrólidos	Cefalosporinas
LOdds_Ampicilina	R	-0,0571	0,1717	0,5451	0,1338	0,2242	0,5708	0,004892
	P	0,9144	0,745	0,2633	0,8005	0,6693	0,2368	0,9927
LOdds_Ceftazidima	R	0,5071	0,5792	0,3412	0,6724	0,636	0,7269	0,09031
	P	0,3046	0,2284	0,508	0,1434	0,1746	0,1017	0,8649
LOdds_Cefotaxima	R	-0,06685	0,1813	-0,1913	-0,1206	-0,6493	-0,1634	0,2476
	P	0,8999	0,731	0,7165	0,8199	0,163	0,7571	0,6362
LOdds_Colistina	R	-0,3028	-0,4865	0,5421	-0,04108	-0,03369	-0,05246	-0,2866
	P	0,5597	0,3278	0,2665	0,9384	0,9495	0,9214	0,5818
LOdds_Ac. Nalidíxico	R	0,5173	0,2694	-0,2184	0,1222	0,2555	-0,01937	0,4355
	P	0,2932	0,6057	0,6775	0,8176	0,6251	0,9709	0,3881
LOdds_Ciprofloxacino	R	0,5804	0,508	0,5705	0,3448	0,5457	0,7017	0,5969
	P	0,2271	0,3036	0,2371	0,5033	0,2627	0,1202	0,211
LOdds_Cloranfenicol	R	-0,4123	-0,4037	0,428	0,1484	0,1249	0,09569	-0,6722
	P	0,4166	0,4274	0,3972	0,779	0,8136	0,8569	0,1436
LOdds_Gentamicina	R	0,3615	0,5561	-0,2586	-0,2311	-0,2464	0,1166	0,8585
	P	0,4814	0,2519	0,6207	0,6595	0,6378	0,826	0,0286
LOdds_Sulfametoxazol	R	-0,5014	-0,3822	0,519	-0,2228	-0,0212	0,1571	-0,3187
	P	0,3109	0,4546	0,2914	0,6714	0,9682	0,7663	0,5381
LOdds_Trimemetoprim	R	-0,3092	-0,2353	0,6152	0,08071	0,1925	0,3311	-0,3647

	P	0,5509	0,6535	0,1936	0,8792	0,7148	0,5214	0,4772
LOdds_Tetraciclina	R	-0,3733	-0,06683	0,4687	-0,2712	-0,1373	0,3222	0,02345
	P	0,466	0,8999	0,3484	0,6032	0,7954	0,5334	0,9648

Tabla 5.3: Matriz de correlaciones entre los niveles de resistencia, expresados como LnOdds, y los consumos de antibióticos, expresados en mg/PCU, para todas las cepas *Salmonella* zoonóticas aisladas de animales entre 2011 y 2016.

Resistencia	Consumo de antibióticos							
		Total_JIACRA	Betalactámicos	Fluoroquinolonas	Polimixinas	Tetraciclinas	Macrólidos	Cefalosporinas
LOdds_Ampicilina	R	0,09066	0,4649	0,3291	-0,1006	0,02394	0,5875	0,5095
	P	0,8644	0,3529	0,5242	0,8496	0,9641	0,2202	0,3019
LOdds_Ceftazidima	R	-0,2867	-0,07964	0,7427	-0,1914	-0,09882	0,4158	0,1389
	P	0,5818	0,8808	0,0908	0,7164	0,8523	0,4122	0,793
LOdds_Cefotaxima	R	-0,2162	0,132	0,6636	-0,07437	-0,1571	0,5169	0,177
	P	0,6808	0,8032	0,1507	0,8886	0,7663	0,2937	0,7373
LOdds_Colistina	R	-0,414	-0,5788	0,4218	-0,2134	-0,1577	-0,1933	-0,2914
	P	0,4145	0,2288	0,4049	0,6848	0,7654	0,7136	0,5752
LOdds_Ac. Nalidíxico	R	0,3214	-0,06113	-0,08103	0,1861	0,3713	-0,1188	0,02479
	P	0,5345	0,9084	0,8787	0,7241	0,4686	0,8227	0,9628
LOdds_Ciprofloxacino	R	0,3739	0,04502	-0,02325	0,1657	0,3176	-0,0368	0,1896
	P	0,4653	0,9325	0,9651	0,7537	0,5396	0,9448	0,7191
LOdds_Cloranfénicol	R	0,07129	0,3784	-0,1561	0,0385	-0,05571	0,2288	0,15
	P	0,8932	0,4595	0,7677	0,9423	0,9165	0,6627	0,7767
LOdds_Gentamicina	R	-0,2153	-0,2788	-0,4959	-0,435	-0,5889	-0,6546	0,06432
	P	0,682	0,5926	0,3171	0,3887	0,2188	0,1583	0,9036
LOdds_Sulfametoxazol	R	-0,1925	0,1922	-0,3705	-0,4642	-0,4944	-0,0981	0,3202
	P	0,7148	0,7152	0,4696	0,3537	0,3188	0,8533	0,5361
LOdds_Trimetoprim	R	-0,6046	-0,3214	-0,08121	-0,3266	-0,4822	-0,23	-0,4008
	P	0,2036	0,5345	0,8785	0,5275	0,3328	0,6611	0,431

LOdds_Tetraciclina	R	0,126	0,53	0,09025	-0,23	-0,122	0,4506	0,6597
	P	0,812	0,2795	0,865	0,6611	0,818	0,3698	0,154

En cambio, al examinar las posibles correlaciones entre consumo y niveles de resistencia, según la especie animal, sí que pudieron verse algunas correlaciones significativas y con sentido epidemiológico, tanto en el caso de aves, como en el caso de cerdos (tablas 5.4, 5.5 y 5.6 y figuras 5.5, 5.6 y 5.7).

Tabla 5.4: Matriz parcial de correlaciones entre los niveles de resistencia a ampicilina y cefalosporinas, expresados como LnOdds, y el consumo total de antibióticos o de betalactámicos, expresados en mg/PCU, para las cepas de *Salmonella* spp. aisladas de aves entre 2011 y 2016.

Resistencia	Consumo	
	Total	Betalactámicos
LOdds_Ampicilina	CC	0,731 0,7506
	P	0,0988 0,0855
LOdds_Ceftazidima	CC	0,5075 0,8234
	P	0,3041 0,044

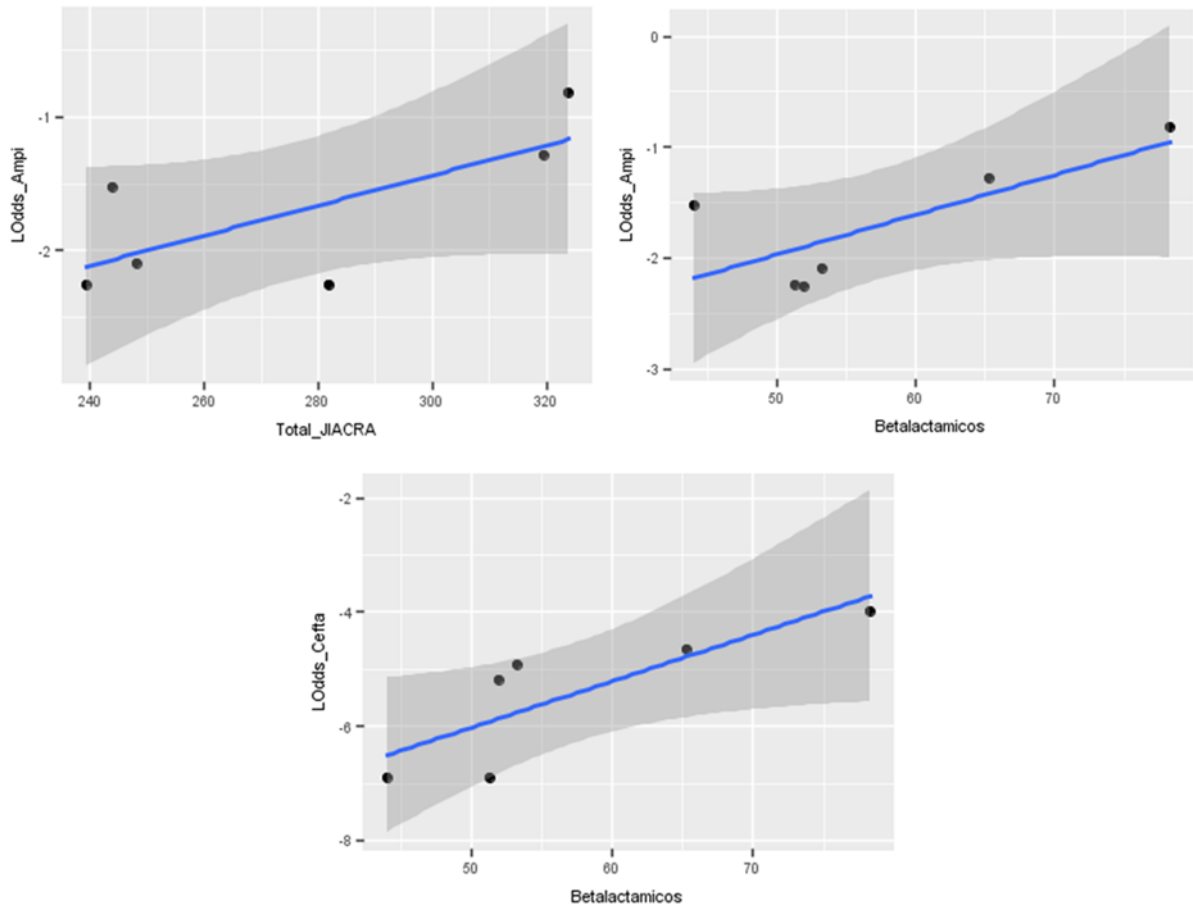


Figura 5.5: Regresiones lineales entre los niveles de resistencia a ampicilina y cefalosporinas, expresados como LnOdds, y el consumo total de antibióticos o de betalactámicos, expresados en mg/PCU, para las cepas de *Salmonella* spp. aisladas de aves entre 2011 y 2016.

Tabla 5.5: Matriz parcial de correlaciones entre los niveles de resistencia a ampicilina y cefalosporinas, expresados como LnOdds, y el consumo total de antibióticos, de betalactámicos o de cefalosporinas, expresados en mg/PCU, para las cepas de *Salmonella* spp. aisladas de porcino entre 2011 y 2016.

Resistencia	Consumo		
	Total_JIACRA	Betalactámicos	Cefalosporinas
LnOdds_Ampi	CC -0,9999	-0,9996	-0,8425
P	0,0077	0,0187	0,3622

LOdds_Cefta	CC	-0,5867	-0,5525	-0,926
	P	0,6009	0,6273	0,2464
LOdds_Cefo	CC	-0,7927	-0,7668	-0,9951
	P	0,4173	0,4437	0,0629

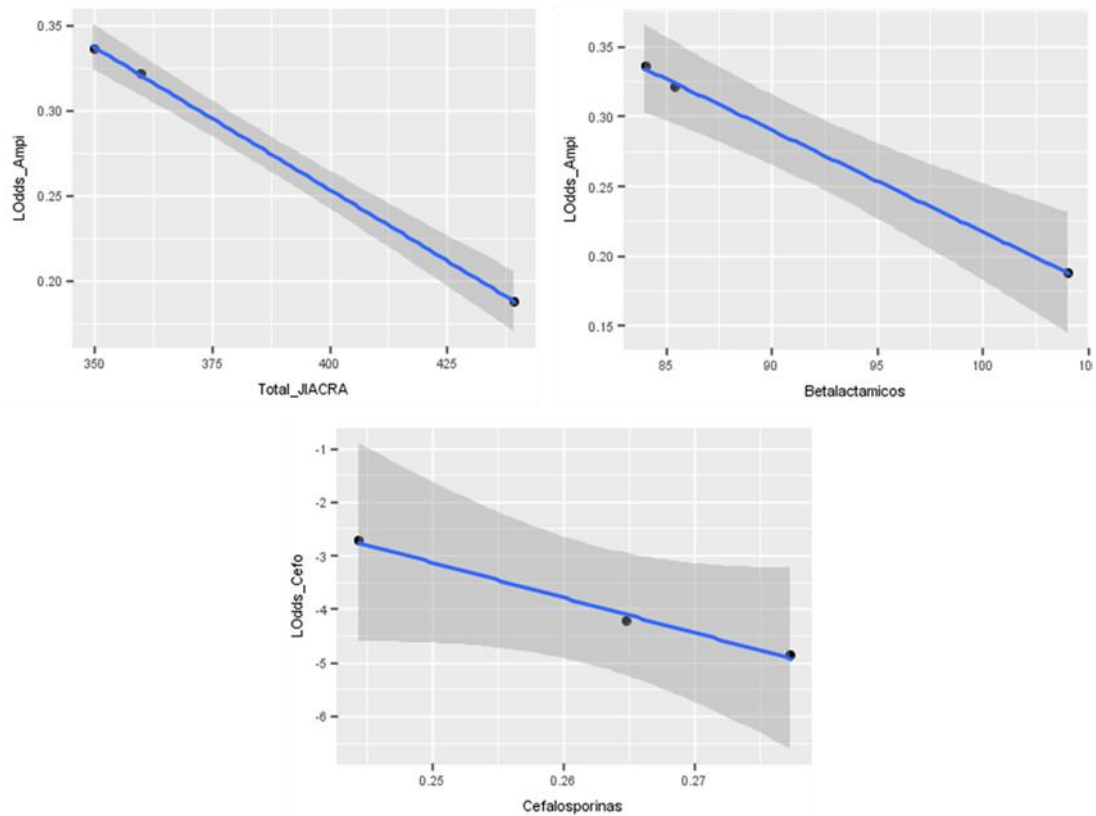


Figura 5.6: Regresiones lineales entre los niveles de resistencia a ampicilina y cefotaxima, expresados como LnOdds, y el consumo total de antibióticos o de betalactámicos, expresados en mg/PCU, para las cepas de *Salmonella* spp. aisladas de aves entre 2011 y 2016.

Tabla 5.6: Matriz parcial de correlaciones entre los niveles de resistencia a ampicilina y cefalosporinas, expresados como LnOdds, y el consumo total de antibióticos o de cefalosporinas, expresados en mg/PCU, para las cepas de *Salmonella* zoonóticas aisladas de porcino entre 2011 y 2016.

Resistencia	Consumo	
	Total	Cefalosporinas
LOdds_Ampicilina	CC 0,9374	0,9799
	P 0,2265	0,1279
LOdds_Cefotaxima	CC -0,867	-0,9994
	P 0,3321	0,0223

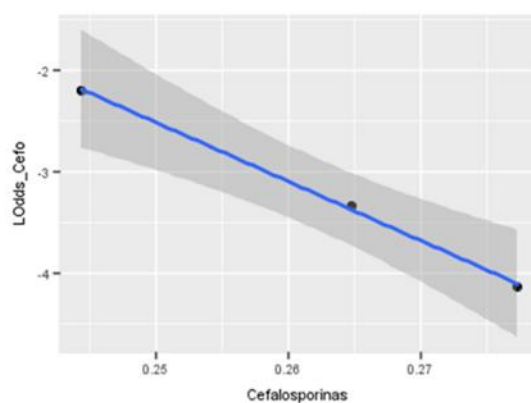


Figura 5.1: Regresiones lineales entre los niveles de resistencia a ampicilina y cefotaxima, expresados como LnOdds, y el consumo total de antibióticos, de betalactámicos o de cefalosporinas, expresados en mg/PCU, para las cepas de *Salmonella* spp. aisladas de porcino entre 2011 y 2016.

En el caso de avicultura, donde se obtuvieron pendientes positivas en las rectas de regresión lineal entre los niveles de resistencia a ampicilina y cefalosporinas, expresados como LnOdds, y el consumo total de antibióticos o de betalactámicos, expresados en mg/PCU (tabla 5.4 y figura 5.5), lo que representa el aumento del porcentaje de resistencias en proporción directa al consumo. En el caso de porcino, las pendientes de las rectas, con correlación significativa, fueron negativas entre los niveles de resistencia a ampicilina y cefalosporinas, expresados como LnOdds, y el consumo total de antibióticos, de betalactámicos o de cefalosporinas, expresados en mg/PCU (tabla 5.5 y figura 5.6; tabla 5.6 y

figura 5.7), lo que representa la disminución del porcentaje de resistencias en proporción inversa al consumo.

En las cepas de *Salmonella* spp. aisladas de porcino se observó también una correlación significativa, con pendiente negativa, entre los niveles de resistencia a gentamicina, expresados como LnOdds, y el consumo total de antibióticos, expresados en mg/PCU, así como una correlación significativa, con pendiente positiva, entre los niveles de resistencia a ciprofloxacino, expresados como LnOdds, y el consumo de fluoroquinolonas, expresados en mg/PCU (tabla 5.7 y figura 5.8).

Tabla 5.7: Matriz parcial de correlaciones entre los niveles de resistencia a gentamicina (izquierda) o a ciprofloxacino (derecha), expresados como LnOdds, y el consumo total de antibióticos (izquierda) o de fluoroquinolonas (derecha), expresados en mg/PCU, para las cepas de *Salmonella* spp. aisladas de porcino entre 2011 y 2016.

Resistencia	Consumo	
	Total	Fluoroquinolonas
LOdds_Gentamicina	CC	-
		0,9994
LOdds_Ciprofloxacino	CC	-
		0,8834
	P	
		0,8712
		0,3267
		0,9982
		0,0378

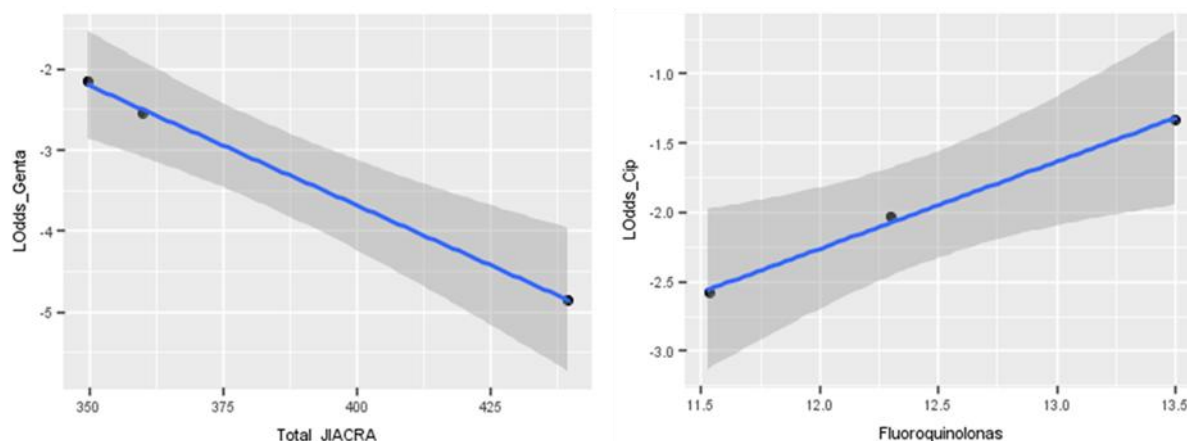


Figura 5.2: Regresiones lineales entre los niveles de resistencia a gentamicina (izquierda) o a ciprofloxacino (derecha), expresados como LnOdds, y el consumo total de antibióticos (izquierda) o de fluoroquinolonas (derecha), expresados en mg/PCU, para las cepas de *Salmonella* spp. aisladas de porcino entre 2011 y 2016.

5.3. Relaciones entre el consumo de antibióticos en salud humana y el perfil de resistencia a los antibióticos en cepas de *Campylobacter* spp. aisladas de personas

Se ha realizado el análisis considerando el consumo hospitalario y el consumo según la receta oficial, si bien el tratamiento de la campilobacteriosis suele realizarse a nivel de Atención Primaria.

En la tabla 5.8 puede verse que sólo se ha observado tendencia estadística entre el nivel de resistencias de *C. jejuni* a eritromicina y el consumo de macrólidos según la receta oficial, y entre el nivel de resistencias de *C. jejuni* a tetraciclina y el consumo de tetraciclinas en hospitales (figura 5.9 y figura 5.11).

Tabla 5.8: Matriz de correlaciones entre los niveles de resistencia y los consumos de antibióticos, expresados en DHD, para las cepas de *Campylobacter coli*, *Campylobacter jejuni* y *Campylobacter* spp. aisladas de personas entre 2012 y 2016.

		<i>Campylobacter coli</i>	<i>Campylobacter jejuni</i>	<i>Campylobacter</i> spp.
Macrólidos hospitalarios	R	-0.534	-0.731	-0.706
	P	0.35	0.16	0.18
Macrólidos receta oficial	R	-0.173	-0.821	-0.490

	P	0.98	0.09	0.4
Flouroquinolonas hospitalario	R	-0.350	-0.649	-0.663
	P	0.56	0.24	0.22
Flouroquinolonas receta oficial	R	0.026	0.761	0.643
	P	0.97	0.14	0.24
Tetraciclinas H	R	-0.522	-0.819	-0.917
	P	0.37	0.09	0.29
Tetraciclinas RO	R	0.099	-0.666	-0.539
	P	0.87	0.22	0.35

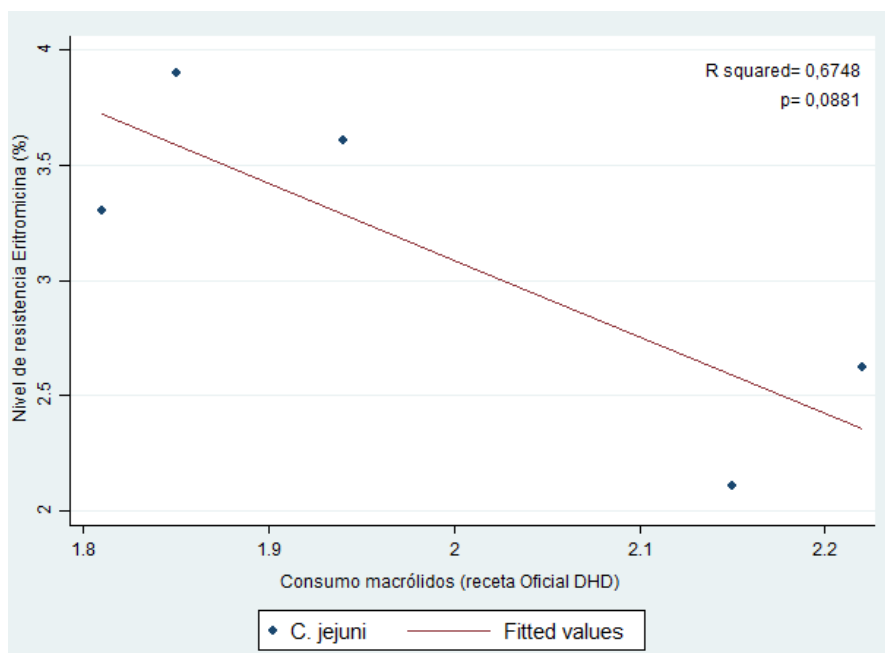


Figura 5.9: Relación lineal entre el porcentaje de resistencias a eritromicina de las cepas de *Campylobacter jejuni*, examinadas durante el periodo 2012-2016, y el consumo de macrólidos, en DHDs, según la receta oficial.

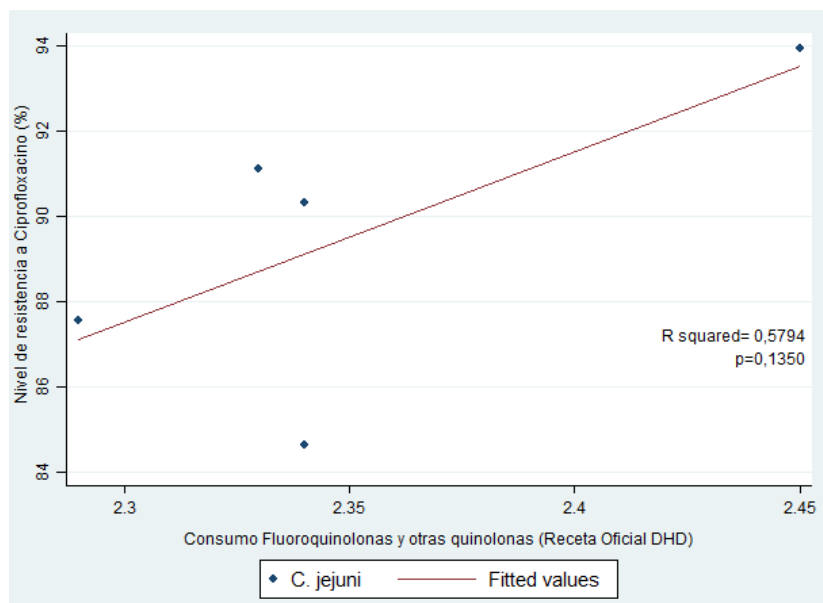


Figura 5.3: Relación lineal entre el porcentaje de resistencias a ciprofloxacino de las cepas de *Campylobacter jejuni*, examinadas durante el periodo 2012-2016, y el consumo de fluoroquinolonas y otras quinolonas, en DHDs, según la receta oficial.

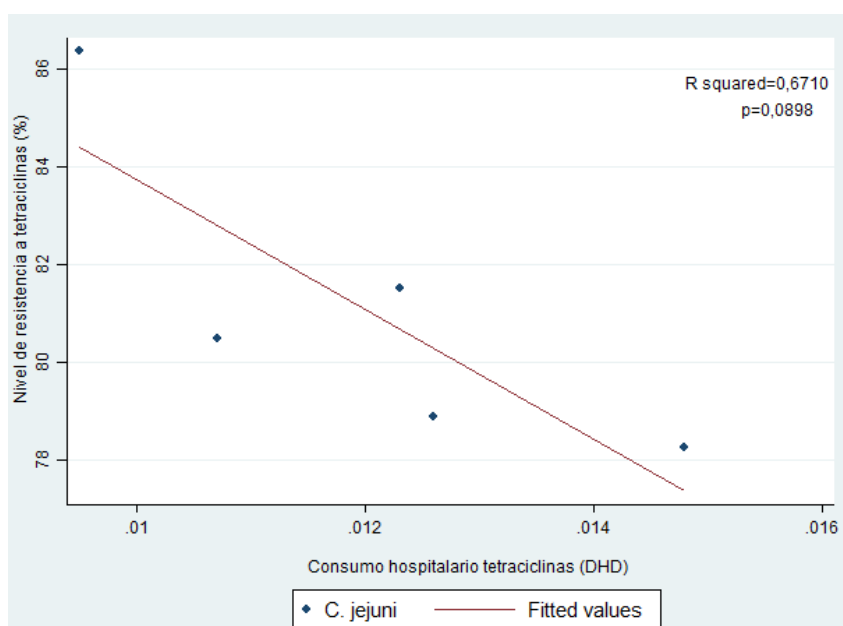


Figura 5.11: Relación lineal entre el porcentaje de resistencias a tetraciclina de las cepas de *Campylobacter jejuni*, examinadas durante el periodo 2012-2016, y el consumo en hospitales de tetraciclinas, en DHDs.

5.4. Relaciones entre el consumo de antibióticos en sanidad animal y el perfil de resistencia a los antibióticos en cepas de *Campylobacter* spp. aisladas de animales

La tabla 5.9 resume los porcentajes de sensibilidad/resistencia del total de cepas de *Campylobacter* spp. y los porcentajes de sensibilidad/resistencia de las cepas de *C. jejuni* y *C. coli* separadamente. Los resultados se han agrupado por año de aislamiento y por especie animal.

Tabla 5.9: Porcentajes de sensibilidad/resistencia del total de cepas de *Campylobacter* spp. y los porcentajes de sensibilidad/resistencia de las cepas de *Campylobacter jejuni* y de *Campylobacter coli* separadamente.

Año	Especie animal	<i>Campylobacter</i> spp.	<i>C. jejuni</i>	<i>C. coli</i>	<i>Campylobacter</i> spp.	<i>C. jejuni</i>	<i>C. coli</i>
		Sensible a los 6 antibióticos			Resistente a 3 o más familias de antibióticos		
2012	BOVINOS	21%	24%	0%	13%	6%	86%
	POLLOS	2%	3%	2%	40%	9%	57%
	CERDOS	0%		0%	97%		97%
2013	BOVINOS	13%	15%	0%	17%	8%	79%
	POLLOS	2%	3%	1%	35%	7%	79%
	CERDOS	1%		1%	88%		88%
2014	POLLOS	1%	1%	0%	35%	4%	62%
	PAVOS	1%	3%	0%	64%	11%	78%
2015	BOVINOS	12%	14%	0%	22%	8%	82%
	CERDOS	0%		0%	94%		94%
2016	POLLOS	9%	9%		4%	4%	
	PAVOS	1%	2%	0%	36%	6%	70%
		Resistentes a tetraciclina			Resistentes a eritromicina		
2012	BOVINOS	64%	60%	100%	7%	0%	71%
	POLLOS	95%	91%	98%	18%	3%	24%
	CERDOS	100%		100%	79%		79%
2013	BOVINOS	80%	77%	100%	5%	4%	14%
	POLLOS	94%	89%	99%	22%	3%	43%
	CERDOS	98%		98%	58%		58%

2014	POLLOS	93%	88%	98%	18%	0%	34%
	PAVOS	99%	95%	100%	50%	11%	61%
2014	BOVINOS	82%	78%	100%	6%	0%	32%
	CERDOS	99%		99%	62%		62%
2016	POLLOS	82%	82%		1%	1%	
	PAVOS	95%	93%	96%	9%	0%	18%

		Resistentes a ciprofloxacino			Resistentes a ácido nalidíxico		
2012	BOVINOS	67%	63%	100%	68%	65%	100%
2012	POLLOS	97%	97%	96%	95%	94%	96%
2012	CERDOS	97%		97%	97%		97%
2013	BOVINOS	66%	62%	93%	65%	61%	93%
2013	POLLOS	92%	90%	94%	89%	88%	91%
2013	CERDOS	94%		94%	94%		94%
2014	POLLOS	95%	95%	94%	85%	79%	90%
2014	PAVOS	96%	89%	98%	89%	76%	93%
2015	BOVINOS	73%	70%	86%	68%	65%	82%
2015	CERDOS	94%		94%	94%		94%
2016	POLLOS	89%	89%		88%	88%	
2016	PAVOS	98%	96%	100%	98%	96%	100%

		Resistentes a estreptomina			Resistentes a gentamicina		
2012	BOVINOS	13%	6%	86%	3%	0%	29%
2012	POLLOS	33%	6%	48%	13%	6%	17%
2012	CERDOS	85%		85%	18%		18%
2013	BOVINOS	17%	7%	86%	2%	2%	0%
2013	POLLOS	28%	7%	50%	6%	0%	13%
2013	CERDOS	80%		80%	11%		11%
2014	POLLOS	30%	4%	53%	4%	0%	7%
2014	PAVOS	48%	5%	60%	8%	0%	10%
2015	BOVINOS	26%	11%	91%	5%	2%	18%
2015	CERDOS	92%		92%	11%		11%
2016	POLLOS	3%	10%		0%	0%	
2016	PAVOS	32%	6%	61%	3%	0%	6%

Como se ha reportado en otros países, el porcentaje de resistencias de *C. coli* es significativamente mayor que el porcentaje de resistencias de las cepas de *C. jejuni* aisladas de animales. Lo anterior puede verse claramente en los resultados obtenidos con las cepas de *Campylobacter* spp. aisladas entre 2012 y 2016, y resumidos en la tabla 5.9. Solamente en el caso de tetraciclina y ciprofloxacino los niveles de resistencia de las dos especies a *Campylobacter* aisladas están relativamente próximos, en ambos casos con porcentajes muy altos de resistencia.

No se detectaron relaciones lineales entre el consumo de fluoroquinolonas y la resistencia a ciprofloxacina en ninguno de los modelos analizados, ni con *C. coli* (bovino, porcino y aves), ni con *C. jejuni* (bovino y aves).

Tampoco se detectan relaciones lineales cuando se utilizan como indicador de resistencia el porcentaje de multirresistencia o el de la sensibilidad a todos los antibióticos examinados.

No se detectan relaciones lineales entre el consumo de macrólidos y la resistencia a eritromicina en ninguno de los modelos analizados, ni con *C. coli* (bovino, porcino y aves), ni con *C. jejuni* (bovino y aves).

Tampoco se detectan relaciones lineales cuando se utilizan como indicador de resistencia el porcentaje de multirresistencia o la sensibilidad completa, salvo en el caso del consumo de macrólidos y el porcentaje de sensibilidad completa en *C. jejuni* de aves.

No se encontraron relaciones lineales entre el consumo de tetraciclinas y la resistencia a tetraciclina en el único modelo que ha podido ser analizado (*C. coli* en porcino).

No se detectan relaciones lineales entre el consumo total de antibióticos en bovinos, porcino o aves y los niveles de multirresistencia, ni con *C. coli* (bovino y aves) ni con *C. jejuni* (bovino y aves).

No se detectan relaciones lineales entre el consumo total de antibióticos en bovinos, porcino o aves y los niveles de sensibilidad completa, ni con *C. coli* (aves) ni con *C. jejuni* (bovino y aves).

5.5. Relaciones entre el consumo de antibióticos en salud humana y el perfil de resistencia a los antibióticos en cepas de *E. coli* y *K. pneumoniae* aisladas de personas

Betalactámicos

En este apartado se correlaciona la evolución de la prevalencia de resistencia a ampicilina en *E. coli* entre 2012 y 2016 con la evolución del consumo total de beta-lactámicos. Los datos mostrados en la figura 5.12 muestran una ausencia de correlación entre consumo y resistencia en este modelo ($R^2 = 0,10$; $P = 0,60$).

No se ha realizado el análisis en *K. pneumoniae* debido a la producción intrínseca de una beta-lactamasa cromosómica de clase A propia de la especie que confiere resistencia a este antibiótico en el 100 % de los aislados.

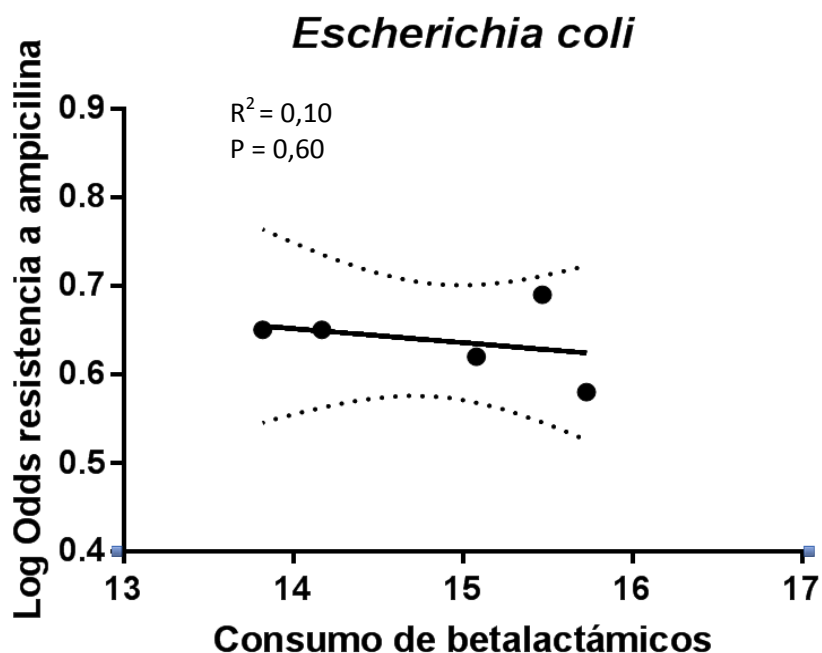


Figura 5.12: Correlación entre la prevalencia de resistencia a ampicilina en *E. coli* entre 2012 y 2016 y el consumo total de beta-lactámicos expresado en DHDs.

Cefalosporinas de 3ª y 4ª generación

En este apartado se correlaciona la evolución de la prevalencia de resistencia a cefotaxima en *E. coli* y *K. pneumoniae* entre 2012 y 2016 con la evolución del consumo de cefalosporinas de 3ª y 4ª generación. Aunque cefotaxima es una cefalosporina de 3ª generación, las BLEEs, que son el principal mecanismo de resistencia a este antibiótico en estas especies bacterianas, podrían teóricamente seleccionarse tanto por cefalosporinas de 3ª como de 4ª generación.

Correlación de la resistencia a cefotaxima en *E. coli* y el consumo de cefalosporinas de 3ª y 4ª generación

Aunque los datos de resistencia provienen de aislados de sangre, muchas de las infecciones invasivas por *E. coli* se adquieren en la comunidad, por ello en este modelo se ha considerado el consumo conjunto comunitario más hospitalario de cefalosporinas de 3ª y 4ª generación. Los datos mostrados en la figura 5.13 muestran una ausencia de correlación entre el consumo y la resistencia en este modelo ($R^2 = 0,02$; $P = 0,82$).

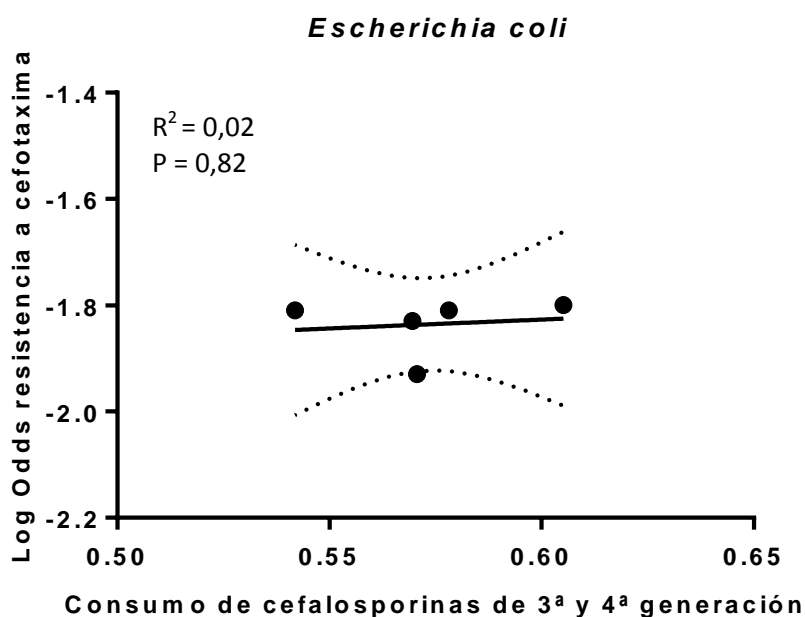


Figura 5.4: Correlación entre la prevalencia de resistencia a cefotaxima y el consumo de cefalosporinas de 3ª y 4ª generación en *E. coli* entre 2012 y 2016.

Correlación entre la resistencia a cefotaxima en *K. pneumoniae* y el consumo de cefalosporinas de 3ª y 4ª generación

Los datos de resistencia a cefotaxima en aislados de *K. pneumoniae* procedentes de sangre se han correlacionado con el consumo hospitalario de cefalosporinas de 3ª y 4ª generación, debido a que la gran mayoría de las infecciones invasivas por este microorganismo son de adquisición nosocomial. Los datos mostrados en la figura 5.14 muestran una correlación significativa entre consumo y resistencia en este modelo ($R^2 = 0,80$; $P = 0,04$).

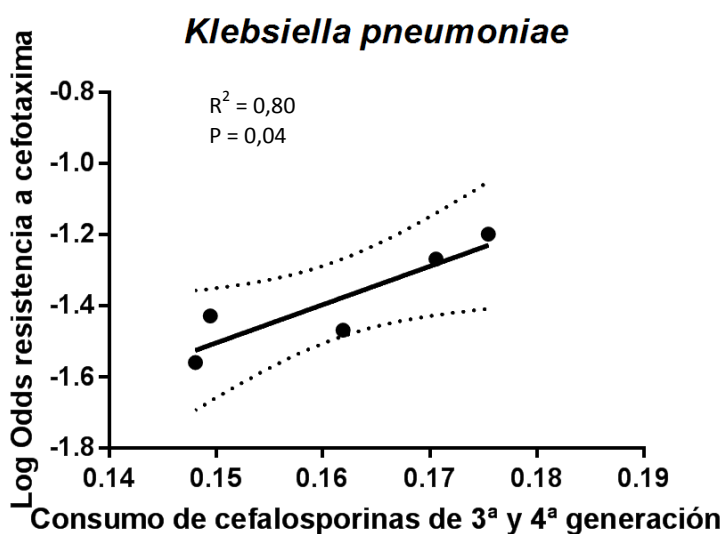


Figura 5.5: Correlación entre la prevalencia de resistencia a cefotaxima y el consumo de cefalosporinas de 3ª y 4ª generación en *K. pneumoniae* entre 2012 y 2016.

Quinolonas

En este apartado se correlaciona la evolución de la prevalencia de resistencia a ciprofloxacino en *E. coli* y *K. pneumoniae* entre 2012 y 2016 con la evolución del consumo de quinolonas, incluyendo las quinolonas fluoradas. Por los mismos motivos expuestos en el apartado de cefalosporinas de 3ª y 4ª generación, se ha considerado el consumo conjunto hospitalario más comunitario en el caso de *E. coli* y el consumo hospitalario en el caso de *K. pneumoniae*.

Correlación entre la resistencia a ciprofloxacina en *E. coli* y el consumo de quinolonas

Los datos que se muestran en la figura 5.15 muestran una ausencia de correlación entre resistencia a ciprofloxacino y consumo total de quinolonas entre los años 2012 y 2016 ($R^2=0,07$; $P=0,67$)

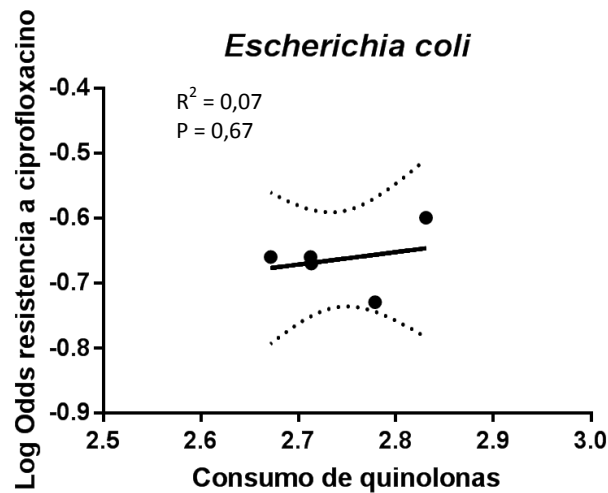


Figura 5.6: Correlación entre la prevalencia de resistencia a ciprofloxacino y el consumo de quinolonas en *E. coli* entre 2012 y 2016.

Correlación entre la resistencia a ciprofloxacino en *K. pneumoniae* y el consumo de quinolonas

Los datos que se presentan en la figura 5.16 muestran una ausencia de correlación entre resistencia a ciprofloxacino y consumo total de quinolonas entre los años 2012 y 2016 ($R^2=0,47$; $P=0,20$).

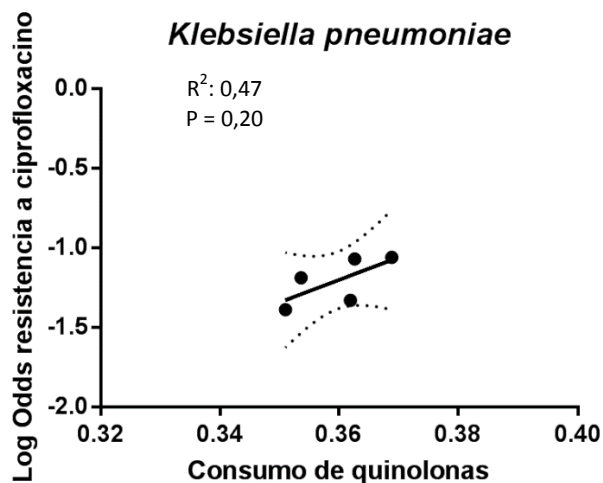


Figura 5.7: Correlación entre la prevalencia de resistencia a ciprofloxacina y el consumo de cefalosporinas de quinolonas en *K. pneumoniae* entre 2012 y 2016.

Polimixinas

No se pueden establecer correlaciones entre la resistencia a colistina y el consumo de polimixinas debido a que no se dispone de datos representativos evolutivos de la prevalencia de resistencia colistina en *E. coli* y *K. pneumoniae* en el periodo estudiado.

Antibióticos carbapenémicos

En este apartado se correlaciona la evolución de la resistencia a imipenem, antibiótico carbapenémico del que se tiene información evolutiva desde 2010, en *K. pneumoniae* entre 2012 y 2016 con la evolución del consumo de antibióticos carbapenémicos. No se ha realizado el estudio de correlación del consumo de carbapenémicos con la resistencia a imipenem en *E. coli* debido a la muy baja prevalencia detectada en aislamientos invasivos de esta especie.

Correlación de la resistencia a imipenem en *K. pneumoniae* con el consumo de antibióticos carbapenémicos

Los datos que se muestran en la figura 5.17 muestran una correlación al límite de la significación estadística entre la resistencia a imipenem en aislamientos invasivos de *K. pneumoniae* y el consumo total de antibióticos carbapenémicos entre los años 2012 y 2016 ($R^2=0,78$; $P=0,05$).

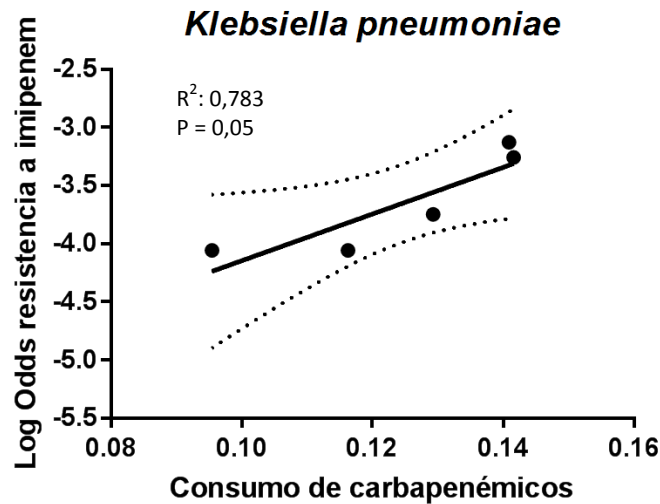


Figura 5.8: Correlación entre la prevalencia de resistencia a imipenem y el consumo de carbapenémicos en *K. pneumoniae* entre 2012 y 2016.

Análisis del impacto del aumento de la resistencia a una familia de antibióticos sobre el consumo de familias de antibióticos alternativas

En este apartado se correlaciona la evolución de la resistencia a antibióticos como cefotaxima e imipenem en *K. pneumoniae* con la evolución del consumo de familias de antibióticos considerados como alternativas habituales frente a bacterias con esas resistencias. Los dos modelos utilizados han sido la resistencia a cefotaxima con el consumo de antibióticos carbapenémicos y la resistencia a imipenem con el consumo de colistina.

Correlación de la resistencia a cefotaxima en *K. pneumoniae* con el consumo de antibióticos carbapenémicos

Los datos que se muestran en la figura 5.18 muestran una buena correlación positiva entre la evolución de la resistencia a cefotaxima en aislamientos invasivos de *K. pneumoniae* y el consumo de antibióticos carbapenémicos entre los años 2012 y 2016 (R²=0,80; P=0,014).

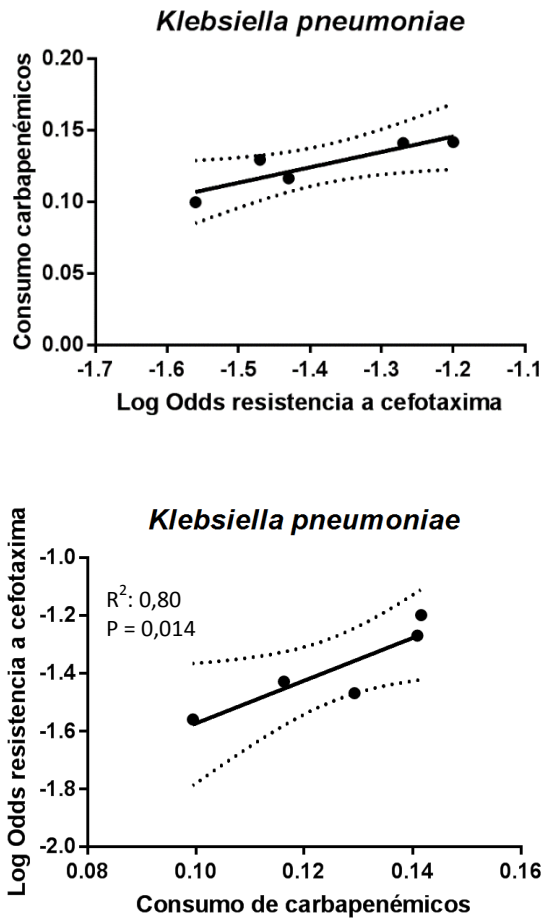


Figura 5.9: Correlación entre la prevalencia de resistencia a cefotaxima y el consumo de carbapenémicos en *K. pneumoniae* entre 2012 y 2016.

Correlación de la resistencia a imipenem en *K. pneumoniae* con el consumo de colistina

Los datos que se muestran en la figura 5.19 muestran una buena correlación positiva entre la evolución de la resistencia a imipenem en aislamientos invasivos de *K. pneumoniae* y el consumo de colistina entre los años 2012 y 2016 ($R^2=0,83$; $P=0,007$).

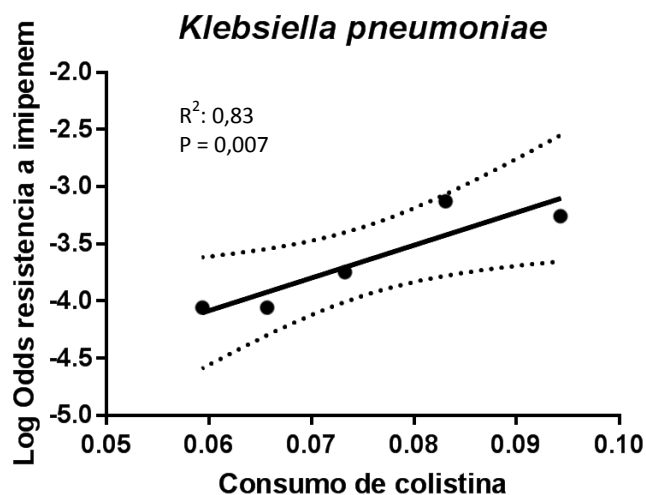
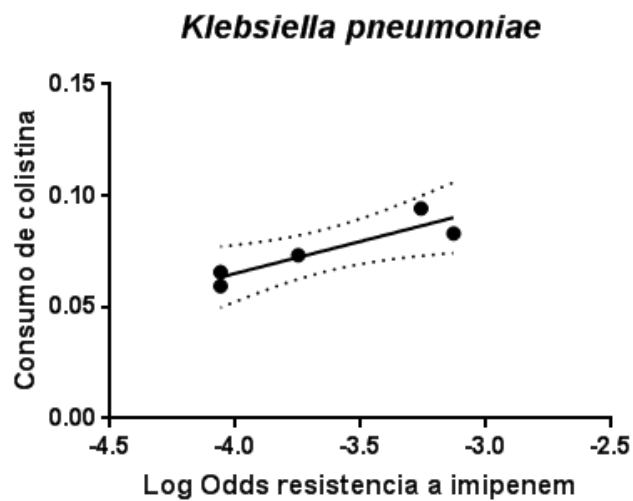


Figura 5.10: Correlación entre la prevalencia de resistencia a imipenem y el consumo de colistina en *K. pneumoniae* entre 2012 y 2016.

5.6. Relaciones entre el consumo de antibióticos en sanidad animal y el perfil de resistencia a los antibióticos en cepas de *E. coli* aisladas de animales

En aislados animales se han incluido 2.042 cepas de *E. coli* aisladas de muestras de aves (pollos -681 cepas- y pavos -341 cepas-), de cerdos (510 cepas) y de bovino (510 cepas).

Tabla 5.10: Matriz parcial de correlaciones entre los niveles de resistencia a ampicilina, tetraciclina y quinolonas, expresados como LnOdds, y el consumo total de antibióticos, de betalactámicos, de fluoroquinolonas o de tetracinas, expresados en mg/PCU, para las cepas de *E. coli* aisladas de pollos, pavos, porcino y bovino entre 2011 y 2016.

Especie animal	Resistencia	Consumo				
		Total_JIACRA	Betalactámicos	Fluoroquinolonas	Tetraciclina	
Todas las especies	LOdds_Tetraciclina	R	0,8001	ND	ND	ND
		P	0,0560	ND	ND	ND
	LOdds_Ampicilina	R	0,9278	ND	ND	ND
		P	0,0722	ND	ND	ND
Aves (pollos y pavos)	LOdds_Ciprofloxacina	R	ND	ND	0,891	ND
		P	ND	ND	0,1082	ND
	LOdds Ácido nalidíxico	R	ND	ND	0,9283	ND
		P	ND	ND	0,0717	ND
Porcino	LOdds_Ampicilina	R	ND	0,991	ND	ND
		P	ND	0,0856	ND	ND
	LOdds_Tetraciclina	R	ND	ND	ND	0,9968
		P	ND	ND	ND	0,0512
Bovino	LOdds_Ampicilina	R	ND	0,9885	ND	ND
		P	ND	0,0965	ND	ND

En la tabla 5.10 y en las figuras 5.20, 5.21, 5.22 y 5.23 se muestran diferentes relaciones significativas entre los niveles de resistencia en las cepas de *E. coli* analizadas y el consumo de diferentes antibióticos. En todos los casos las pendientes fueron positivas, esto es, a mayor consumo de antibiótico, definido o total JIACRA mayor porcentaje de resistencia a la familia de antibiótico definido.

En la figura 5.20 puede verse que, en el caso de *E. coli* aisladas de aves (pollos y pavos), la resistencia a ampicilina estuvo directamente relacionada con el

consumo total de antibióticos y que el nivel de resistencia a quinolonas estuvo directamente relacionado con el consumo de fluoroquinolonas.

En la figura 5.21 puede verse que, en el caso de *E. coli* aisladas de porcino, la resistencia a ampicilina estuvo directamente relacionada con el consumo de betalactámicos y que el nivel de resistencia a tetraciclinas estuvo directamente relacionado con el consumo de tetraciclinas.

En la figura 5.22 se puede ver que, en el global de cepas de *E. coli* aisladas de animales, la resistencia a tetraciclinas estuvo directamente relacionado con el consumo total de antibióticos.

Finalmente, en la figura 5.23 se observa que, en el caso de *E. coli* aisladas de bovino, la resistencia a ampicilina estuvo directamente relacionada con el consumo de betalactámicos.

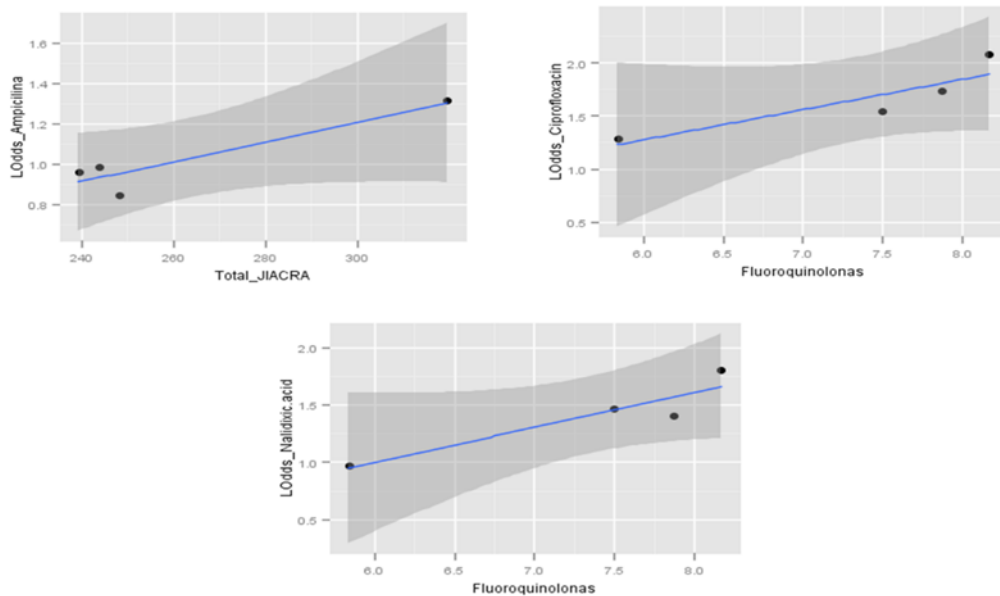


Figura 5.11: Regresión lineal entre los niveles de resistencia a ampicilina y quinolonas, expresados como LnOdds, y el consumo total de antibióticos y de fluoroquinolonas, expresados en mg/PCU, para las cepas de *E. coli* aisladas de aves (pollos y pavos) entre 2011 y 2016.

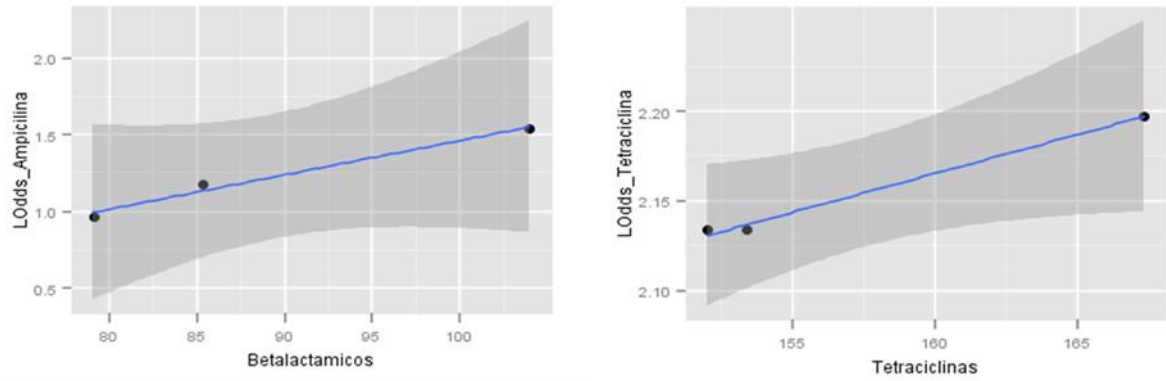


Figura 5.12: Regresión lineal entre los niveles de resistencia a ampicilina y tetraciclina, expresados como LnOdds, y el consumo de betalactámicos y de tetraciclina, expresados en mg/PCU, para las cepas de *E. coli* aisladas de porcino entre 2011 y 2016.

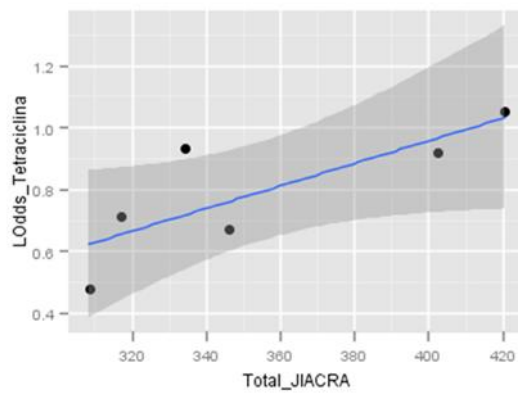


Figura 5.13: Regresión lineal entre los niveles de resistencia a tetraciclina, expresados como LnOdds, y el consumo total de antibióticos, expresados en mg/PCU, para todas las cepas de *E. coli* aisladas de animales entre 2011 y 2016.

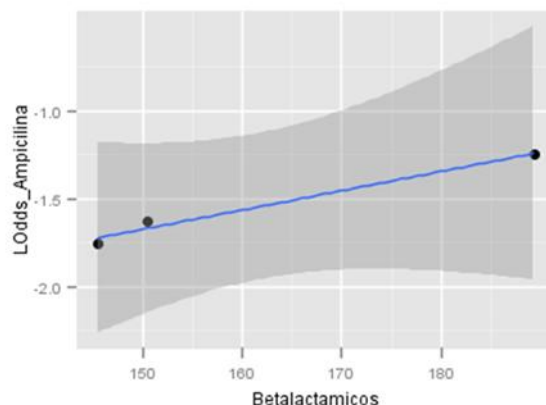


Figura 5.14: Regresión lineal entre los niveles de resistencia a ampicilina, expresados como LnOdds, y el consumo de betalactámicos, expresados en mg/PCU, para las cepas de *E. coli* aisladas de bovino entre 2011 y 2016.

5.7. Relaciones globales entre el consumo de antibióticos y el perfil de resistencia a los antibióticos

Complementaria a la información precedente, se ha considerado oportuno analizar las correlaciones globales entre el consumo de los diferentes antibióticos en personas y el grado de resistencia del conjunto de especies bacterianas examinadas en personas (figura 5.24), entre el consumo de los diferentes antibióticos en animales y el grado de resistencia del conjunto de especies bacterianas examinadas en animales (figura 5.25) y entre el consumo de los diferentes antibióticos en animales y el grado de resistencia del conjunto de especies bacterianas examinadas en personas (figura 5.26).

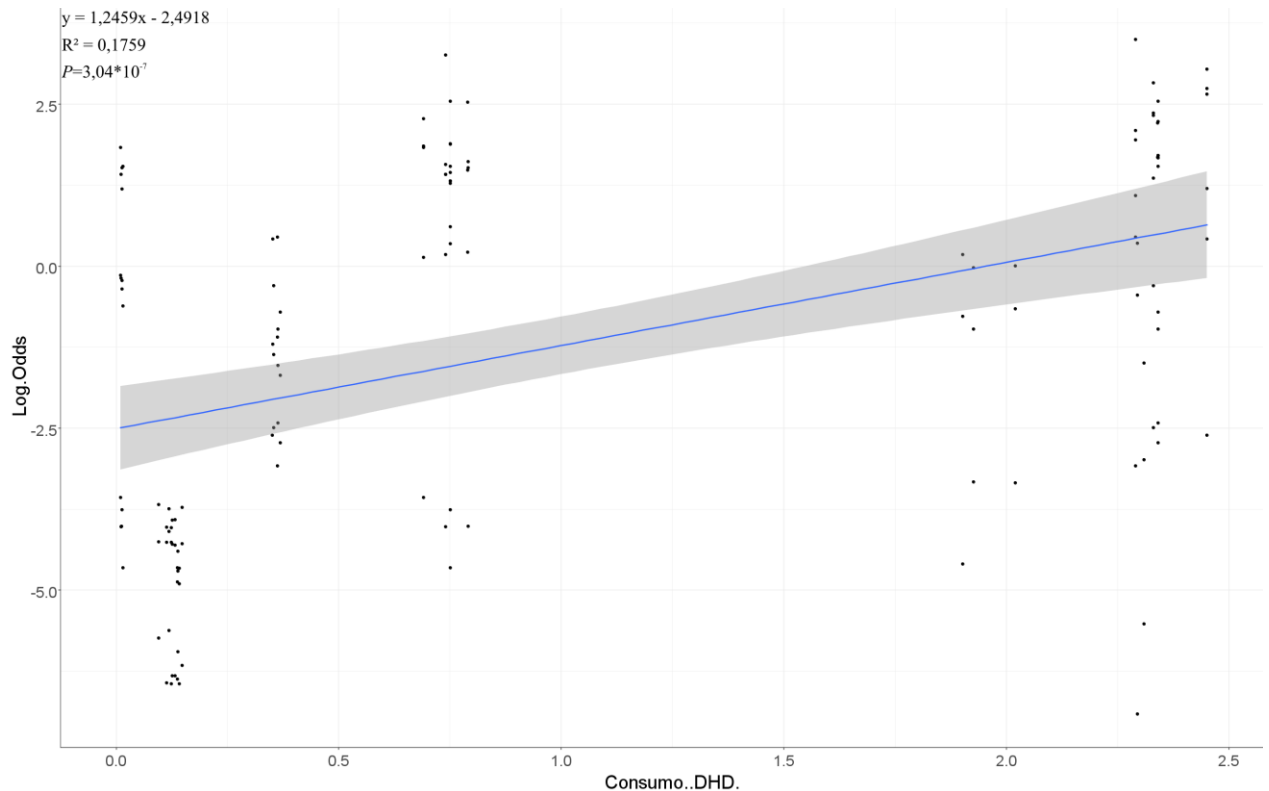


Figura 5.15: Correlación entre el consumo de los diferentes antibióticos en personas y el grado de resistencia del conjunto de especies bacterianas examinadas en personas.

Aunque al analizar en el apartado 5 las correlaciones entre consumos y porcentajes de resistencia, por familias de antibióticos y por especie bacteriana, han sido escasas las relaciones con significancia estadística, al integrar todos los resultados sí que se aprecian correlaciones significativas positivas entre el consumo de antibióticos y los porcentajes de resistencia, tanto en personas ($P=3,04*10^{-7}$), como en animales ($P=3,86*10^{-25}$) y, de forma adicional, entre el consumo de antibióticos en animales y los porcentajes de resistencia en personas ($P=0,004$).

De los estadísticos P anteriores, así como de los coeficientes de determinación incluidos en las figuras, se deduce que la correlación mayor se obtiene entre el consumo en animales y las resistencias en animales ($R^2=0,3244$), que la correlación menor se alcanza entre el consumo en animales y las resistencias en personas ($R^2=0,0673$) y que la correlación entre el consumo en personas y las resistencias en personas se sitúa entre las dos anteriores ($R^2=0,1759$).

De lo anterior se infiere que la reducción en el consumo de antibióticos tendría su mayor repercusión en la reducción de resistencias del mismo conjunto poblacional, personas o animal, pero también, aunque en menor medida, la

reducción del uso de antibióticos en medicina veterinaria tendrá efectos beneficiosos sobre el porcentaje de resistencias en bacterias aisladas de personas.

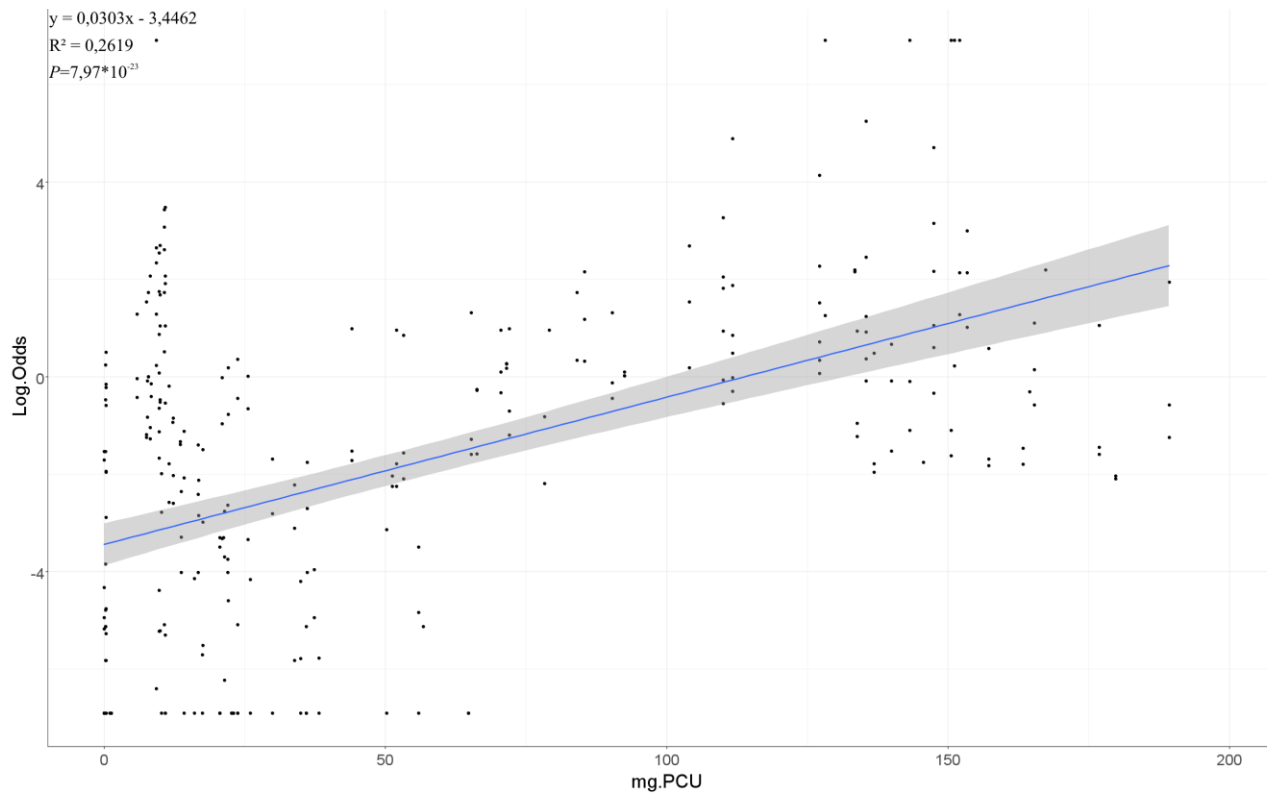


Figura 5.16: Correlación entre el consumo de los diferentes antibióticos en animales y el grado de resistencia del conjunto de especies bacterianas aisladas de animales.

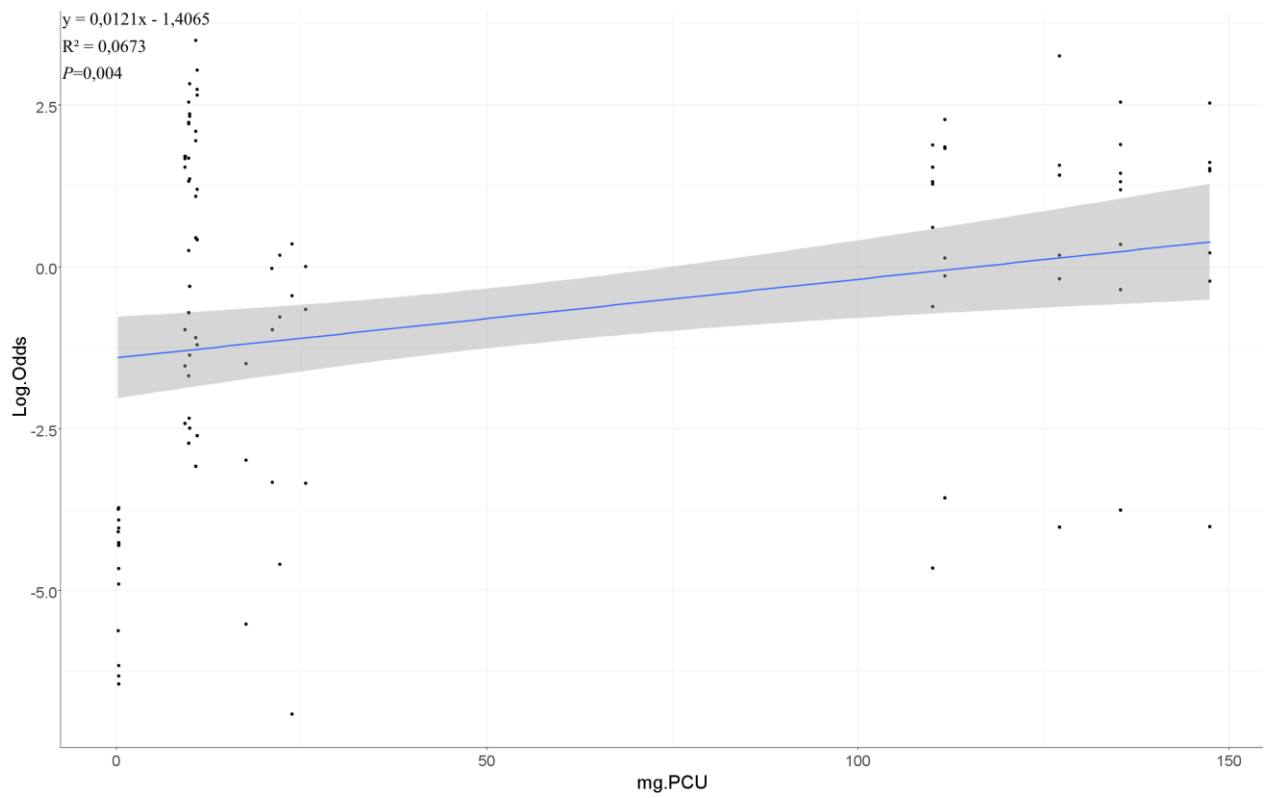


Figura 5.17: Correlación entre el consumo de los diferentes antibióticos en animales y el grado de resistencia del conjunto de especies bacterianas aisladas de personas.

6. Relaciones entre resistencias de cepas aisladas de animales y de personas

En este apartado se ha examinado la posible correlación entre los porcentajes de resistencia de las cepas de *Salmonella* spp. (figura 6.1) y de *Campylobacter* spp. (figura 6.2) aisladas de personas y de animales. En el caso de *Salmonella* spp., las correlaciones examinadas han sido las resistencias fenotípicas frente a cefalosporinas, quinolonas y tetraciclinas; mientras que en el caso de *Campylobacter* spp. se han examinado las resistencias a macrólidos, fluoroquinolonas y tetraciclinas.

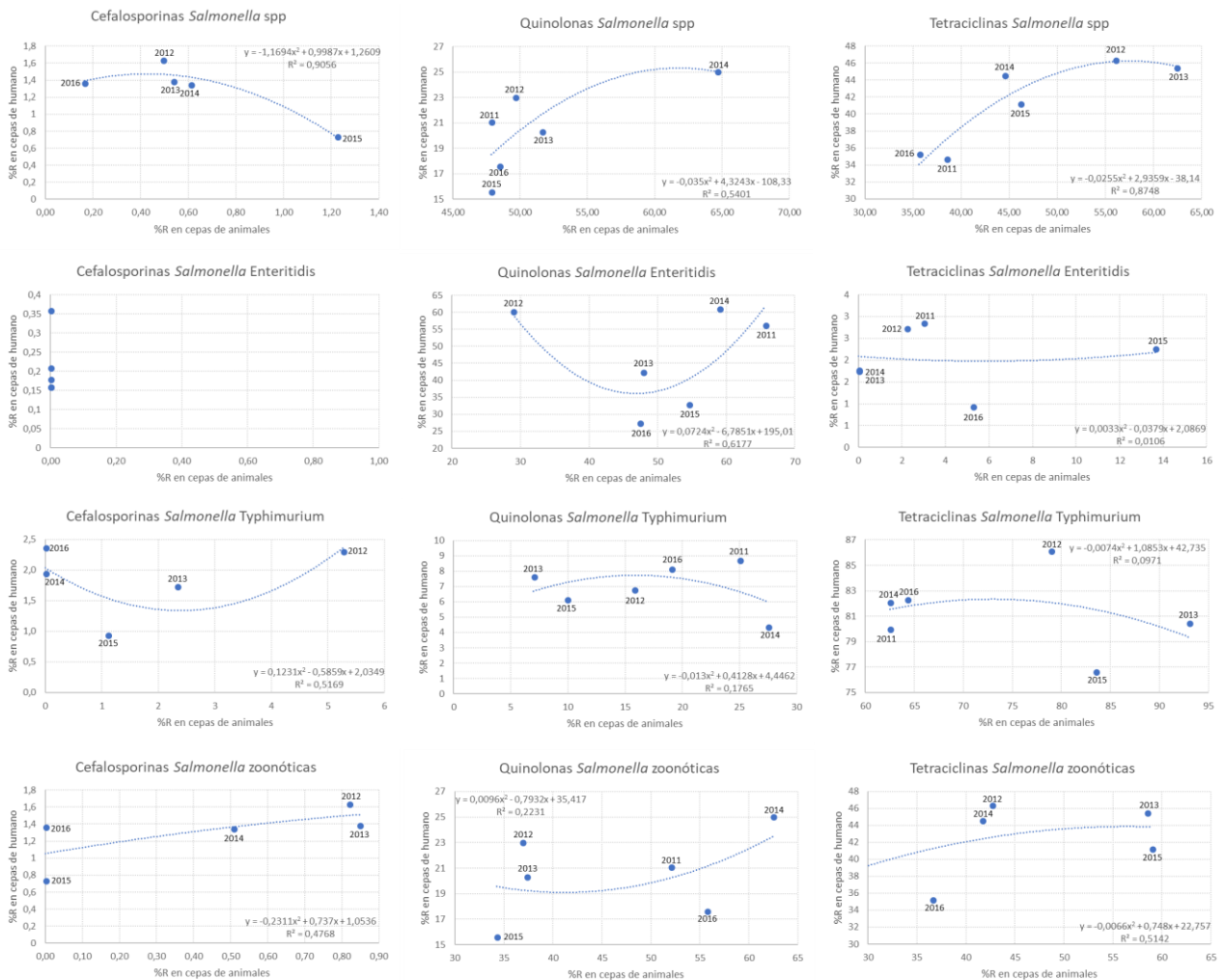


Figura 6.1: Correlaciones cuadráticas entre los porcentajes de cepas aisladas de animales y de personas de *Salmonella* spp, *Salmonella* Enteritidis, *Salmonella*

Typhimurium y Salmonella zoonóticas resistentes a diferentes familias de antibióticos.

De la figura 6.1 puede destacarse la correlación positiva entre los porcentajes de resistencia a quinolonas y a tetraciclinas para las cepas de *Salmonella* spp. aisladas de animales y de personas. El resto de las correlaciones no parecen tener importancia epidemiológica.

De la figura 6.2 puede destacarse la correlación positiva entre los porcentajes de resistencia a macrólidos para las cepas de *Campylobacter* spp, *Campylobacter coli* y de *Campylobacter jejuni* aisladas de animales y de personas. El resto de las correlaciones no parecen tener importancia epidemiológica.

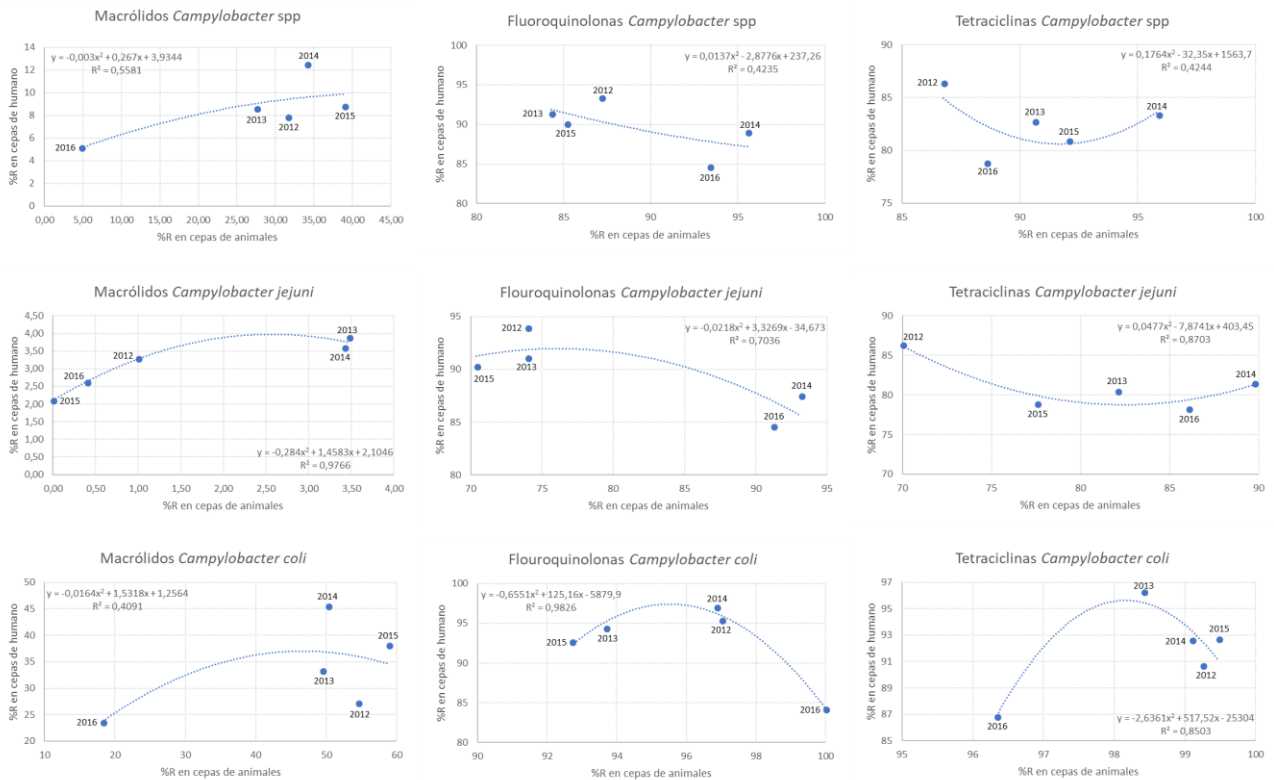


Figura 6.2: Correlaciones cuadráticas entre los porcentajes de cepas aisladas de animales y de personas de *Campylobacter* spp, *Campylobacter jejuni* y *Campylobacter coli* resistentes a diferentes familias de antibióticos.

7. Discusión general

Los objetivos del presente informe son:

- conocer y describir en un documento integrado los datos de consumo y resistencia en personas y animales en España;
- analizar las posibles carencias y proponer acciones de mejora;
- evaluar posibles correlaciones entre consumo de antibióticos y presencia de determinadas especies bacterianas resistentes a dichos antibióticos, tanto en salud humana como en sanidad animal.

Para ello, las combinaciones de especies bacterianas y consumo de antibióticos se han seleccionado principalmente teniendo en cuenta que los datos disponibles, tanto de animales como de humana, fueran suficientes para realizar dicha correlación. Además, se ha tenido en cuenta su importancia a nivel epidemiológico y dificultad de tratamiento en caso de producir infección. Sin embargo, las correlaciones estadísticas establecidas se basan en el método ecológico y no necesariamente indican relaciones causa-efecto.

En el caso de resistencias en *Salmonella* spp. y *Campylobacter* spp. también se han tratado de correlacionar los porcentajes de resistencia entre cepas de ambos orígenes, de personas y animales. Igualmente, se ha analizado de forma global el consumo de antibióticos en medicina veterinaria y la presencia de bacterias resistentes en el ámbito de la salud humana.

7.1 Consumo de antibióticos

Tanto en salud humana como en sanidad animal, la recogida de datos del consumo de antibióticos se ha ido mejorando a lo largo de los años comprendidos en este informe.

En salud humana a partir del año 2014 se dispone de canales para conocer el consumo de antibióticos procedentes de la receta privada, que supone un tercio del consumo derivado de Atención Primaria. Estos datos sitúan a España entre los países de Europa que más antibióticos prescriben en medicina humana, con 33,16 DDD por 1.000 habitantes y día, en vez de los 23,00 DDD reportados en el último informe publicado por el ECDC en noviembre del 2017¹⁰; un consumo por encima de la media europea, que en 2016 se situaba en 21,9 DDD por 1.000 habitantes y día. Dicho esto, existen otros países europeos que tampoco

contabilizan el consumo hospitalario y/o el consumo proveniente de la receta privada, por lo que la media del consumo total europeo reportada por el ECDC es probablemente más alta que la presentada en el último informe.

En sanidad animal el sistema de vigilancia nacional del consumo de antibióticos veterinarios está integrado en el sistema de análisis de ventas del proyecto ESVAC, coordinado por la EMA. Desde el año 2014, en el que España fue el país europeo que reportó mayor consumo de antibióticos en veterinaria, se ha conseguido una disminución del 14 % en las ventas totales de antimicrobianos de uso veterinario, que presupone una disminución del consumo total. Esto coincide con la implementación del PRAN cuya principal prioridad ha sido desarrollar acciones que nos lleven a la reducción del uso de antibióticos.

En España, el consumo total de antibióticos expresado en mg/Kg de biomasa es mayor en medicina veterinaria que en medicina humana, siendo este de 362,4 mg/Kg y 136,38 mg/Kg de biomasa (excluyendo receta privada), respectivamente para el año 2016. Resultados similares (mayor consumo de antibióticos en animales que en personas) se observan en países como Alemania o Italia con consumos de 149,3 mg/Kg y 359,9 mg/Kg de biomasa reportados en animales, comparados con los 56,9 mg/Kg y 166,9 mg/Kg de biomasa, respectivamente reportados en humana². Por el contrario, en países como Francia o Dinamarca, el consumo de antibióticos en salud humana es bastante mayor que en sanidad animal, siendo estos valores de 143,5 mg/Kg y 174,2 mg/Kg de biomasa en medicina humana comparados con 44,2 mg/Kg y 107,0 mg/Kg de biomasa en medicina veterinaria, respectivamente². Estas diferencias en consumos entre países europeos, probablemente reflejan las diferentes políticas de restricción de uso de antibióticos en producción animal, así como las diferentes políticas de prescripción, tanto en medicina humana como en medicina veterinaria que se regulan a nivel nacional.

Es interesante observar las diferencias en consumos expresados en mg/Kg de biomasa de las distintas familias de antibióticos entre personas y animales de producción. Mientras que en medicina humana los consumos de tetraciclinas, polimixinas, y macrólidos son escasos o bajos, en medicina veterinaria son muy altos (figuras 3.45 hasta 3.54). Por el contrario, los consumos de betalactámicos y fluoroquinolonas son muy parecidos en humana y veterinaria. Idealmente, para minimizar la transmisión de resistencias "de la granja a la mesa", los antibióticos usados en medicina veterinaria deberían ser aquellos que menos se utilizan para el tratamiento de infecciones humanas, como es el caso de la tetraciclina. Polimixinas, fluoroquinolonas y cefalosporinas de 3ª y 4ª generación, antimicrobianos críticos para salud humana, deberían prescribirse en ganadería únicamente cuando los test de susceptibilidad demuestren que no existe tratamiento alternativo. Este tipo de regulación de uso de antimicrobianos

críticos en ganadería se ha establecido en algunos países como Francia o Países Bajos.

Aunque el consumo total de antibióticos en salud humana en España permanece bastante constante durante los últimos tres años, en el ámbito hospitalario la tendencia es contraria y se ha observado un aumento del consumo de antibióticos del 9,5 % desde el año 2012. Esta tendencia es probablemente consecuencia del aumento de las infecciones por bacterias multirresistentes en el ámbito hospitalario y se corresponde con un aumento del consumo de antibióticos reservados como última línea de tratamiento, cefalosporinas de 3^a generación, carbapenémicos y polimixinas. Este hecho se pone de manifiesto en el análisis de correlación que se ha realizado en este estudio entre el aumento de la prevalencia de la resistencia a cefotaxima e imipenem en *K. pneumoniae* y el aumento del consumo de antibióticos carbapenémicos y colistina.

Sin embargo, la evolución del uso total de antibióticos en sanidad animal tiene una tendencia descendente para este mismo período de tiempo. Como se puede observar en la figura 3.25, el consumo en forma de premezclas en ganadería se ha reducido significativamente entre el año 2015 y el año 2016. Esta disminución coincide con la reducción del uso de polimixinas (colistina), macrólidos y tetraciclinas, antibióticos que suelen añadirse al pienso en forma de premezclas medicamentosas. La reducción y retirada de antibióticos en forma de premezcla supone un gran éxito en ganadería, puesto que este tipo de forma farmacéutica es la más cuestionada por su capacidad de seleccionar bacterias resistentes. En general, los animales enfermos tienden a presentar desgana y falta de apetito entre los síntomas más comunes y, por lo tanto, las dosis ingeridas en forma de premezclas pueden acabar siendo menores de las recomendadas, es decir subterapéuticas, y por tanto favorecer la aparición de microorganismos resistentes. Los resultados presentados en este informe sugieren el inicio de un cambio en la elección de forma farmacéutica en el sistema de producción animal, cambio que se inicia poco después de la puesta en marcha del PRAN.

Con respecto al consumo de antibióticos en animales destinados a consumo, por primera vez se han estimado datos desagregados del consumo por especies animales (porcino, avicultura, rumiantes y otras especies). Estos datos desagregados se deben considerar con cautela, ya que son sólo cifras estimadas, no tienen en cuenta las prescripciones en cascada y se atribuyen a determinadas especies (p.ej. vacuno) todo el consumo, cuando parte de él ha podido ir a otros rumiantes por prescripción excepcional (p. ej. ovino y caprino).

En cualquier caso, estos datos, usados con toda la cautela necesaria, han permitido cruzar y correlacionar el consumo por especie animal directamente

con las resistencias a determinados microorganismos obtenidas para dicha especie animal y también determinar qué familias antimicrobianas son más utilizadas en cada una de las especies de producción.

Estos resultados son de gran importancia puesto que pueden sugerir patrones de uso de antibióticos y, por tanto, ayudar a desarrollar intervenciones dirigidas a reducir familias de antimicrobianos concretas para cada una de estas especies animales. Un ejemplo claro es el uso de colistina. Gracias a esta desagregación del consumo por especie animal, se pudo detectar que el sector porcino era el mayor consumidor de colistina y, por tanto, se desarrolló una intervención directa para este sector con el Programa Reduce Colistina. Cuarenta y ocho empresas se comprometieron en el proyecto con una reducción del consumo del 82 % desde el año 2015 hasta junio del 2017.

Se ha publicado recientemente el Real Decreto por el que se establece la obligatoriedad de la transmisión electrónica de datos de las prescripciones veterinarias de antibióticos, incluyendo los piensos medicamentosos, destinados a animales productores de alimentos para consumo personas que entrará en vigor el 17 de octubre de 2018. Estos datos de prescripción permitirán conocer con mayor exactitud los patrones de consumo de antibióticos en ganadería (las edades en las que se prescribe el tratamiento para cada una de las especies animales, las poblaciones de riesgo, los tratamientos y formas farmacéuticas más comunes usadas en los distintos sistemas productivos, etc.).

7.2 Selección de bacterias incluidas en el estudio

Los datos para la vigilancia de la resistencia a antibióticos en salud humana y sanidad animal se han recogido de diferentes fuentes. Las bacterias estudiadas en salud humana han sido bacterias implicadas en infecciones, en concreto las cepas de *E. coli* y *K. pneumoniae* son cepas invasivas provenientes de sangre y LCR registradas por la Red Europea EARS-Net. Por el contrario, las cepas de origen animal son obtenidas en la explotación o en mataderos, de animales sanos, y son consideradas cepas comensales o no invasivas. En el caso de las cepas de *E. coli* de origen animal, esta especie bacteriana se utiliza en los programas de vigilancia por su capacidad de adquirir genes de resistencia asociados a elementos genéticos móviles, por tanto se consideran bacterias indicadoras de la presión antimicrobiana. En este informe, debido a estas diferencias en el tipo de muestra, no se han comparado los perfiles de resistencia entre las cepas de *E. coli* de origen personas y animal.

Por otra parte, cabe mencionar que los puntos de corte que se han utilizado para categorizar la sensibilidad de las cepas estudiadas en salud humana son puntos

de corte clínicos definidos por CLSI, puesto que el interés prioritario es que el paciente responda al tratamiento. Contrariamente, en sanidad animal las cepas aisladas son utilizadas para la vigilancia epidemiológica de las resistencias, y los puntos de corte utilizados para determinar su susceptibilidad son epidemiológicos (ECOFF) y definidos por EUCAST. En el caso de *Salmonella* y *Campylobacter*, con el fin de comparar resistencia entre cepas de personas y cepas de animales, se han utilizado los puntos de corte epidemiológicos.

Finalmente, es necesario destacar que en este informe sólo se han discutido los resultados obtenidos de las correlaciones entre el consumo de antibióticos de importancia crítica en salud humana y la resistencia a dichos antibióticos en bacterias de origen personas y animal. No se han discutido las tendencias a lo largo de los años de las resistencias en los distintos microorganismos seleccionados, puesto que estos datos ya están publicados en otros informes nacionales e internacionales (MAPAMA, ECDC, EFSA), aunque estos datos se han tenido en cuenta durante la elaboración del informe.

7.3 Cefalosporinas de 3ª y 4ª generación

De todos los análisis realizados, sólo se ha encontrado correlación entre el consumo en salud humana de cefalosporinas de 3ª y 4ª generación en el ámbito hospitalario y la prevalencia de resistencias a cefotaxima en cepas de *K. pneumoniae* invasivas ($P=0,04$). Para el resto de microorganismos (*E. coli* invasivas, *Salmonella* spp. de origen tanto personas como animal, y cepas de *E. coli* de origen animal), no se ha podido asociar el consumo de cefalosporinas de 3ª y 4ª generación con su prevalencia. Es importante destacar que las cefalosporinas son antibióticos de importancia crítica en salud humana y que sólo el ceftiofur y la cefquinoma están registrados para su uso en sanidad animal, por lo que su consumo en medicina veterinaria está muy restringido.

En *E. coli* invasivos, la ausencia de correlación entre la resistencia a cefotaxima y el consumo de cefalosporinas de 3ª y 4ª generación en salud humana se justifica en gran parte por la limitación temporal del periodo seleccionado. Entre 2012 y 2016 la resistencia a cefotaxima experimentó una estabilización alrededor del 14 %, mientras que sólo unos pocos años antes había aumentado desde el 1,6 % en 2001 hasta el 14 % en 2012. La ausencia de correlación en éste y otros casos presentados en este informe no debe interpretarse como ausencia de impacto del consumo de antibióticos en la selección de resistencia, sino que en la mayoría de los casos deriva de los condicionantes propios de un estudio limitado a un corto periodo de tiempo como el aquí presentado.

7.4 Fluoroquinolonas y otras quinolonas

No se han encontrado en este informe (sí que se encontraron en estudios previos utilizando las mismas fuentes de datos¹¹), correlaciones entre el uso de quinolonas en el ámbito hospitalario y la prevalencia de resistencia a ciprofloxacina en aislados invasivos de *E. coli* y *K. pneumoniae*, a pesar de que a lo largo de los últimos años ha aumentado la prevalencia de cepas resistentes a dicho antimicrobiano. Es importante resaltar que dichas correlaciones seguramente hubieran resultado significativas si el periodo de tiempo estudiado hubiera sido mayor incluyendo desde 2001. Además, las quinolonas representan la tercera familia de antibióticos más utilizada en atención primaria, por detrás de los betalactámicos y los macrólidos.

El uso de quinolonas (incluyendo fluoroquinolonas) en Atención Primaria tampoco se ha podido correlacionar con la presencia de cepas resistentes de *Salmonella* spp. o *Campylobacter* spp. de origen personas. Puesto que estos microorganismos son generalmente causantes de infecciones alimentarias y no forman parte de la microbiota humana, es más probable que los perfiles de resistencia más comunes sean aquellos encontrados en animales o alimentos, y no consecuencia del uso de estos antibióticos en medicina humana. De hecho, la correlación entre los porcentajes de resistencia a fluoroquinolonas de *Salmonella* spp. de origen animal y los porcentajes de resistencia de origen personas son significativas, sugiriendo transmisión a través de la cadena alimentaria. No obstante, se deberían llevar a cabo estudios moleculares de las cepas de *Salmonella* spp. de ambos orígenes, así como de los mecanismos de resistencia para confirmar esta hipótesis.

En sanidad animal tampoco se ha podido establecer asociación entre el consumo de fluoroquinolonas en avicultura y la presencia de *C. coli* o *C. jejuni* resistentes a ciprofloxacina, probablemente debido a que la prevalencia de cepas resistentes tanto a ciprofloxacina como a ácido nalidíxico es prácticamente del 100 % para ambas especies de *Campylobacter*. Esta alta prevalencia es seguramente consecuencia del uso continuado de enrofloxacin como tratamiento de la aerosaculitis en pollos de engorde, práctica muy común durante las últimas décadas en avicultura.

Debe destacarse que los datos de consumo de fluoroquinolonas en avicultura demuestran una reducción significativa durante los últimos tres años, una vez más coincidiendo con la puesta en marcha de PRAN. Igual que sucede con el sector porcino, el sector de pollos de carne ha firmado un Programa REDUCE con el objetivo de reducir tanto el consumo global como específicamente el de fluoroquinolonas en un 45 % antes del año 2020. Consecuentemente, se espera registrar una reducción en las resistencias a fluoroquinolonas en los próximos

años como ha ocurrido en otros países¹². Las fluoroquinolonas son antibióticos de importancia crítica en salud humana y por tanto su uso en veterinaria debe ser muy limitado y restringirse únicamente a aquellos casos en los que los test de susceptibilidad demuestren que no existe tratamiento alternativo.

Sin embargo, en cepas de *E. coli* de origen aviar (pollos y pavos) se observa una tendencia estadística entre consumo de fluoroquinolonas y prevalencia de resistencia a dicha familia ($P=0,07$). Es importante mencionar que quizá si el período de tiempo a estudiar hubiese sido mayor, se confirmaría esta tendencia significativa, ya que en este estudio sólo se consideran datos de resistencias de 4 años.

En el caso de *Salmonella* spp. de origen porcino, se ha encontrado una correlación entre consumo de fluoroquinolonas y resistencia a estos antibióticos ($P=0,0378$), aunque no se ha podido asociar a ninguna serovariedad concreta. Igual que en el caso anterior si el período de tiempo a estudiar hubiese sido mayor, tal vez se confirmaría esta tendencia significativa los datos ya que solo tenemos datos de resistencias de tres años.

7.5 Polimixinas

En el caso de *E. coli* y *K. pneumoniae* invasivos de origen personas, los datos de prevalencia que tenemos en España no son suficientes como para establecer correlaciones consumo-resistencia. Sin embargo los datos del informe JIACRA europeo, demuestran una correlación entre el uso hospitalario de colistina y su resistencia para ambas especies bacterianas. No obstante, la interpretación de estos resultados se ha de hacer con cautela, ya que la mayoría de los aislados hospitalarios en los que se basa el informe son resistentes a los carbapenémicos, y por tanto no representan a toda la población de cepas invasivas de *E. coli* y *K. pneumoniae*. Como bien demuestran los datos aportados en este informe, a mayor aumento de infecciones causadas por *K. pneumoniae* resistentes a imipenem, mayor consumo de colistina se observa ($P=0,007$) y, como consecuencia, mayor probabilidad de resistencia a colistina. Cabe resaltar la importancia de incluir en estos estudios datos de consumo y resistencia suficientemente amplios y representativos de la realidad para poder obtener resultados extrapolables.

Para el resto de las combinaciones consumo de colistina-resistencia a colistina estudiadas en este informe, no se han podido establecer correlaciones entre el uso y la prevalencia de resistencias. Sin embargo, mientras que el consumo de colistina se ha ido reduciendo en sanidad animal a raíz de la descripción de los genes de resistencia *mcr* asociados a plásmidos conjugativos¹³, en España, el

consumo hospitalario de colistina ha ido aumentando considerablemente a lo largo de los últimos 5 años. Este aumento se justifica ya que se trata de una de las pocas alternativas terapéuticas para el tratamiento de las infecciones nosocomiales causadas por bacterias Gram-negativas multirresistentes.

Por último, cabe mencionar que con el fin de preservar el uso de colistina para el tratamiento de infecciones causadas por enterobacterias multirresistentes en salud humana y, además, reducir el riesgo de transmisión de genes de resistencia a colistina "de la granja a la mesa", la CE estableció objetivos de reducción de uso de la colistina en medicina veterinaria para todos los Estados miembros hasta un máximo de 5 mg/PCU y deseable de 1 mg/PCU⁵. Como ya se ha mencionado con anterioridad, a partir del año 2015 se inició en España el Programa Reduce Colistina con el sector de producción porcina que ha conseguido una reducción significativa de su uso en ganadería (82 %) entre las empresas adheridas a dicho programa.

7.6 Macrólidos

Los macrólidos se usan en medicina humana para el tratamiento de bacterias intracelulares como *Mycoplasma*, infecciones respiratorias y gastroenteritis causadas por *Campylobacter*. En Atención Primaria en España es el segundo antimicrobiano de mayor uso y durante los tres últimos años ha aumentado su consumo un 14,9 %.

Por el contrario, la tendencia del consumo de macrólidos en producción animal ha tendido a disminuir durante los últimos tres años. En medicina veterinaria los macrólidos y lincosamidas se usan comúnmente para el tratamiento de infecciones comunes. Sin embargo no se han encontrado asociaciones significativas entre su consumo y las resistencias en las especies de *Campylobacter* aisladas tanto de aves como de porcino. No obstante, es interesante observar correlaciones positivas entre los porcentajes de resistencia a macrólidos de cepas de *C. jejuni* y *C. coli* de origen animal y los porcentajes de resistencia de las cepas de origen personas, resultados que sugieren una transmisión de cepas entre animales/alimentos y personas.

7.7 Tetraciclinas

El consumo de tetraciclinas para el tratamiento de infecciones por *E. coli* o *K. pneumoniae* en medicina humana es muy limitado, por lo tanto no hay vigilancia de porcentajes de resistencia en cepas invasivas de estas especies. Sin embargo, en producción animal, aunque también se ha observado una reducción de su

consumo en los últimos tres años sigue siendo el antimicrobiano más usado en todos los sectores. Las resistencias a tetraciclinas en todas las especies bacterianas, tanto causantes de infecciones humanas, como las de origen animal son muy elevadas, excepto para *Salmonella* serovariedad Enteritidis. Siendo tan altos dichos porcentajes de resistencia a tetraciclina y teniendo en cuenta las diferentes serovariedades de *Salmonella* aisladas de animales y personas, no es de extrañar que también se observen correlaciones entre ambos porcentajes.

Los estudios de correlación entre consumo de tetraciclinas y porcentajes de resistencia no fueron significativos, excepto en el caso de consumo de tetraciclinas en porcino y la prevalencia de cepas de *E. coli* comensales resistentes a tetraciclina ($P=0,05$). Sin embargo, dicha correlación tiene tres puntos y el resultado es un tanto discutible. Si bien el informe JIACRA europeo describe una alta correlación entre el uso de tetraciclinas en producción animal y la presencia de cepas de *E. coli* resistentes a tetraciclina, en el caso de España se necesitan datos de porcentajes de resistencia por un periodo de tiempo más continuado para poder establecer la tendencia real de la correlación.

7.8 Betalactámicos

Los betalactámicos son los antibióticos más utilizados en atención primaria en España, y representan el 66,75 % del total de antibióticos consumidos en el año 2016. En medicina veterinaria constituyen el 25 % del consumo total y es el segundo antimicrobiano más usado, por detrás de las tetraciclinas. Tanto en medicina humana como en veterinaria su consumo parece haberse estabilizado durante los últimos tres años.

A pesar del aumento del 56,7 % al 65 % de los porcentajes de resistencia a ampicilina en cepas de *E. coli* de origen personas invasivas desde el año 2001 al 2016, la correlación consumo de ampicilina y porcentaje de resistencia a ampicilina no fue significativa.

Sin embargo, el consumo de betalactámicos y la resistencia a ampicilina en cepas de *Salmonella* spp. de origen aviar parece que tienen una tendencia a correlacionar ($P=0,08$). Es más, correlacionan positivamente el uso de betalactámicos con los porcentajes de resistencia a ceftazidima en *Salmonella* spp. aisladas de aves ($P=0,04$). Estos resultados hay que interpretarlos con cautela puesto que no se han estudiado los mecanismos de resistencia a cefalosporinas en dichas cepas de *Salmonella* y habría que determinar las serovariedades implicadas. En el caso de *Salmonella*, cada serovariedad tiene una tendencia a presentar mayor o menor perfiles de multiresistencia.

Por último, cabe mencionar también la correlación significativa en el caso de *E. coli* resistente a ampicilina de origen bovino con el consumo de betalactámicos ($P=0,09$). Una vez más, se dispone de datos muy limitados a lo largo del tiempo y serían necesarios datos de unos años más para poder determinar si esta correlación es significativa.

7.9 Carbapenémicos

Los carbapenémicos únicamente están registrados para su uso en medicina humana, y como se ha mencionado previamente, su uso se ha visto incrementado en el ámbito hospitalario durante los últimos años como consecuencia del aumento de cepas invasivas Gram-negativas multiresistentes, sobre todo debido a la diseminación de enterobacterias productoras de BLEEs. Es más, nuestros resultados demuestran cómo hay una relación directa entre el aumento de los porcentajes de resistencia a cefotaxima y el consumo de carbapenémicos ($P=0,01$).

En España, la aparición de cepas invasivas de *E. coli* resistentes a imipenem ha sido esporádica a partir del año 2011 y siempre con muy baja prevalencia. Sin embargo, los porcentajes de resistencia a carbapenémicos para las cepas de *K. pneumoniae* han experimentado un aumento significativo entre el año 2010 y el año 2016. Esto es debido a la combinación de dos escenarios, la expansión clonal de unos pocos clones prevalentes de *K. pneumoniae* productores de carbapenemasas, sobre todo del tipo OXA-48 pero también de los tipos KPC, VIM y NDM, y a la transmisión horizontal de plásmidos conjugativos portadores de genes que codifican dichas carbapenemasas. Los resultados de los análisis muestran una correlación significativa entre el uso de carbapenémicos y los porcentajes de resistencias a imipenem ($P=0,05$) en las cepas invasivas de *K. pneumoniae*.

Los carbapenémicos no están registrados para su uso en veterinaria y por tanto nunca se han utilizado. En la UE, la vigilancia de las resistencias a carbapenémicos en enterobacterias es voluntaria y España es uno de los países que la lleva a cabo. Como es de esperar, no se han encontrado cepas resistentes a este antimicrobiano en animales de producción, aunque un par de países de la UE han reportado su presencia muy esporádicamente en cepas de porcino y en alimentos. Su presencia en ganadería no puede ser consecuencia del consumo puesto que está prohibido su uso, sino que probablemente se debe a la transmisión de persona a animal o de personas a alimento durante el procesado, o incluso a la dispersión de cepas productoras de carbapenemasas en el medio ambiente, como ya se ha demostrado.

7.10 Coselección

Tanto en medicina humana como en medicina veterinaria, en muchas ocasiones no se ha podido correlacionar el consumo de antibióticos con los porcentajes de resistencia. Sin embargo, esto no quiere decir que su uso no incremente la prevalencia de resistencias. En ocasiones, los datos de los que disponemos no son lo suficientemente potentes como para obtener resultados significativos y quizá dentro de unos años con mayor número de muestras, veamos que algunas de las tendencias pasan a ser estadísticamente significativas. No obstante, cuando se combinan todos los datos disponibles, sin separar por familia antibiótica ni por especie bacteriana, o serovariedad, sí que se demuestra una correlación significativa tanto en el caso de consumo en personas vs resistencias de cepas aisladas de personas, como en el caso de consumo en animales vs resistencias de cepas aisladas de animales, y en el caso de consumo en animales vs resistencias de cepas aisladas de personas. Como es lógico la máxima correlación se observa en las relaciones homólogas entre consumo y resistencia, pero también resulta significativa en la relación heteróloga examinada, es decir consumo en animales frente a resistencias en personas.

Como se puede observar, las resistencias antimicrobianas es un tema muy complejo que es consecuencia de múltiples factores. La presencia de genes de resistencia con mucha frecuencia está asociada a plásmidos transferibles, y dichos plásmidos en ocasiones cotransportan genes de resistencias a diversas familias de antibióticos. La ausencia de la presión selectiva o la retirada de una sola familia de antibióticos, no necesariamente implica una reducción en los porcentajes de resistencias. Consecuentemente, tanto en salud humana como en sanidad animal, todos los indicadores sugieren hacer un uso responsable de todas y cada una de las familias antimicrobianas, reduciendo en la medida de lo posible el consumo de aquellos antibióticos de importancia crítica para la salud humana y minimizando el riesgo de emergencia y selección de bacterias resistentes. Todo esto solo puede llevarse a cabo con una aproximación de “una sola salud”.

8. Conclusiones generales

1. El consumo total de antibióticos en salud humana en España ha permanecido relativamente constante durante los últimos tres años, aunque comparativamente, según EARS-Net, se sitúa entre los más elevados de Europa. Sin embargo, en el ámbito hospitalario se ha observado un aumento del consumo de antibióticos del 10 % desde el año 2012.
2. El consumo de antibióticos en veterinaria en España ha registrado una reducción estimada en un 14 % (de 418.8 mg/PCU en 2014 a 362,4 en 2016), una disminución muy relevante pero sobre todo un cambio de tendencia muy significativo.
3. En salud humana se ha encontrado correlación entre el consumo de cefalosporinas de 3ª y 4ª generación en el ámbito hospitalario y la prevalencia de resistencias a cefotaxima en cepas de *K. pneumoniae* invasivas (P=0,04).
4. Los resultados de los análisis muestran una correlación significativa entre el uso de carbapenémicos y los porcentajes de resistencias a imipenem (P=0,05) en las cepas invasivas de *K. pneumoniae*.
5. Los aumentos de la resistencia a cefotaxima e imipenem detectados en aislamientos invasivos de *K. pneumoniae* entre 2012 y 2016 presentan una buena correlación con el aumento del consumo de antibióticos carbapenémicos y de colistina, respectivamente; antibióticos alternativos en el tratamiento de infecciones por *K. pneumoniae* resistente a los antibióticos arriba mencionados.
6. A pesar de la clara tendencia al aumento de la resistencia a ciprofloxacina en *E. coli* y *K. pneumoniae* aislados de sangre en los últimos años, no se observa correlación con el consumo de quinolonas. Dicha ausencia de correlación no debe interpretarse como ausencia de impacto del consumo de quinolonas en dicha resistencia, sino que deriva de los condicionantes propios del presente estudio limitado a un corto periodo de tiempo.
7. En cepas aisladas de personas, sólo en los casos de macrólidos y de tetraciclinas se ha encontrado cierta correlación entre consumo y resistencia en las cepas de *Campylobacter jejuni*. Tanto en cepas de *Salmonella* spp. aisladas de personas, como en las aisladas de animales, el porcentaje de resistencias a cefalosporinas de 3ª y 4ª generación se ha mantenido baja de forma constante, generalmente por debajo del 5 %.
8. En cepas de *Salmonella* Enteritidis aisladas de personas y de animales, el porcentaje de resistencias a quinolonas ha sido relativamente alto (superiores al

50 %), tanto en cepas humanas como animales, y muy alto a tetraciclinas, tanto en personas -superior al 75 %-, como en animales -superior al 60 %-.

9. En cepas de *Salmonella* serovariedad Kentucky los porcentajes de resistencia a quinolonas están próximas al 100 %. En el caso de *Campylobacter* spp., el porcentaje de resistencias a macrólidos es significativamente más alto para las cepas de *Campylobacter coli* que para las cepas de *Campylobacter jejuni*, tanto en cepas de personas como en cepas de animales.

10. Los porcentajes de resistencia a quinolonas y a tetraciclinas son altos en ambos casos. El porcentaje de cepas multirresistentes es mayor en el caso de *Campylobacter coli*, superior al 50 % hasta el año 2015 y registrando un descenso significativo en 2016.

11. El análisis global de consumo de antibióticos y de resistencias (consumo comparado con resistencia), tanto en personas comparadas con personas, como en animal comparado con animal y en animal comparado con personas, demuestra la existencia de correlaciones positivas entre los consumos de antibióticos y los porcentajes de resistencia, máxima en el caso animal comparado con animal y mínima entre animal comparado con personas. Sin embargo dichas correlaciones son sobre todo ecológicas y no indican necesariamente causa-efecto.

12. La reducción en el consumo de antibióticos tendría su mayor repercusión en la reducción de resistencias del mismo conjunto poblacional, personas o animales, pero también, aunque en menor medida, la reducción del uso de antibióticos en medicina veterinaria tendrá efectos beneficiosos sobre los porcentajes de resistencias en bacterias aisladas de personas.

9. Abreviaturas

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

AMEG: grupo de trabajo de Resistencia a los Antibióticos de la EMA

BIFAP: Base de datos para la Información Farmacoepidemiológica en Atención Primaria.

BLEEs: β -lactamasas de espectro extendido.

amg^r: perfil fenotípico de resistencia a aminoglucósidos.

bea^r: perfil fenotípico de resistencia a betalactámicos de espectro ampliado.

Clasificación ATC: *Anatomical, Therapeutic, Chemical classification system*, Sistema de clasificación anatómica, terapéutica y química.

CE: Comisión Europea

CLSI: *Clinical and Laboratory Standards Institute*, Instituto de Normas Clínicas y de Laboratorio.

CMI: concentración mínima inhibitoria.

CNM: Centro Nacional de Microbiología.

DDD: número de Dosis Diaria Definida.

DHD: número de Dosis Diaria Definida por 1.000 habitantes y día.

EARS-Net: *European Antimicrobial Resistance Surveillance Network*, Red de Vigilancia Europea de Resistencias a Antibióticos.

ECDC: *European Centre for Disease Prevention and Control*, Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades.

EFSA: *European Food Safety Authority*, Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria.

EMA: *European Medicines Agency*, Agencia Europea de Medicamentos.

ECOFF: del inglés *epidemiological cut-off*, puntos de corte clínicos y epidemiológicos.

EUCAST: *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*, Comité Europeo de Pruebas de Sensibilidad.

ESAC-Net: *European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network*, Red de Vigilancia Europea de Consumo de Antibióticos.

ESVAC: *European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption*, Red de Vigilancia Europea de Consumo de Antibióticos en Veterinaria.

ISCIII: Instituto de Salud Carlos III.

fnc^r: perfil fenotípico de resistencia a fenicoles.

FQ: fluoroquinolonas.

JIACRA: *Joint Interagency Antimicrobial Consumption and Resistance Analysis*, Análisis Conjunto Inter-agencias sobre Consumo de Antibióticos y Resistencias.

LnOdds: logaritmo neperiano de la razón de probabilidades.

LCR: líquido cefalorraquídeo.

MAPAMA: Ministerio de Agricultura y Pesca, Alimentación y Medio Ambiente.

MSSSI: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

OMS: Organización Mundial de Salud.

PCU: *Population Correction Unit*, unidades corregidas de población.

PRAN: Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos.

qnl^r: perfil fenotípico de resistencia a fluoroquinolonas.

R²: coeficiente de determinación.

SNS: Sistema Nacional de Salud.

sul^r: perfil fenotípico de resistencia a sulfonamidas.

TESSy: plataforma tecnológica del Sistema Europeo de Vigilancia.

tet^r: perfil fenotípico de resistencia a tetraciclinas.

UE: Unión Europea

UK-NEQAS: *United Kingdom National External Quality Assessment Service for Microbiology*, Servicio Nacional Británico de Evaluación Externa de la Calidad en Microbiología.

10. Referencias bibliográficas

1. ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control), EFSA (European Food Safety Authority) and EMA (European Medicines Agency). ECDC/EFSA/EMA first joint report on the integrated analysis of the consumption of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from humans and food-producing animals – Joint Interagency Antimicrobial Consumption and Resistance Analysis (JIACRA) Report. Stockholm/Parma/London: ECDC/EFSA/EMA, 2015. EFSA Journal 2015;13(1):4006, 114 pp. [Accedido: 29/05/2018]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2015/01/WC500181485.pdf
2. ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control), EFSA (European Food Safety Authority), and EMA (European Medicines Agency). ECDC/EFSA/EMA second joint report on the integrated analysis of the consumption of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from humans and food-producing animals – Joint Interagency Antimicrobial Consumption and Resistance Analysis (JIACRA) Report. Stockholm/Parma/London: ECDC/EFSA/EMA, 2017. EFSA Journal 2017;15(7):4872,135 pp. [Accedido: 29/05/2018]. Disponible en: <https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/4872>
3. Critically important antimicrobials for human medicine – 5th rev. Geneva: World Health Organization, 2017. [Accedido: 29/05/2018]. Disponible en: <http://www.who.int/foodsafety/publications/antimicrobials-fifth/en/>
4. Antimicrobial Advice ad hoc Expert Group (AMEG). Answers to the requests for scientific advice on the impact on public health and animal health of the use of antibiotics in animals. European Medicine Agency. London, 2014. [Accedido: 29/05/2018]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2014/07/WC500170253.pdf
5. Antimicrobial Advice ad hoc Expert Group (AMEG). Updated advice on the use of colistin products in animals within the European Union: development of resistance and possible impact on human and animal health. London, 2016. [Accedido: 29/05/2018]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/07/WC500211080.pdf
6. Acuerdo para la Reducción Voluntaria del Consumo de Colistina en el Sector del Ganado Porcino de España. Madrid: 2016. Plan de Resistencias frente a la Resistencia a Antibióticos. [Accedido: 22/05/2018]. Disponible en: https://sinaem.agemed.es/colistina/Documentos/ARCP_Acuerdo_Reducci%C3%B3n_colistina.pdf
7. EU protocol for harmonised monitoring of antimicrobial resistance in human *Salmonella* and *Campylobacter* isolates. Estocolmo: ECDC; 2016. [Accedido: 29/05/2018]. Disponible en: <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-Salmonella-Campylobacter-harmonised-monitoring.pdf>
8. Data from the ECDC Surveillance Atlas - Antimicrobial resistance. European Centre for Disease Prevention and Control. Estocolmo: 2018. [Accedido: 23/05/2018]. Disponible en: http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial_resistance/database/Pages/database.aspx
9. CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 27th ed. CLSI supplement M100. Wayne, Pensilvania: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2017. [Accedido: 29/05/2018]. Disponible en: <http://www.facm.ucl.ac.be/intranet/CLSI/CLSI-2017-M100-S27.pdf>

10. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2016. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2017. [Accedido: 29/05/2018] Disponible en: <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/AMR-surveillance-Europe-2016.pdf>
11. Cuevas O, Oteo J, Lázaro E, et al.; Spanish EARS-Net Study Group. Significant ecological impact on the progression of fluoroquinolone resistance in *Escherichia coli* with increased community use of moxifloxacin, levofloxacin and amoxicillin/clavulanic acid. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66(3):664-9.
12. Cuevas Dorado-García A, Mevius DJ, Jacobs JJ, et al. Quantitative assessment of antimicrobial resistance in livestock during the course of a nationwide antimicrobial use reduction in the Netherlands. *J Antimicrob Chemother.* 2016;71(12):3607-3619.
13. Liu YY, Wang Y, Walsh TR, et al. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study. *Lancet Infect Dis.* 2016;16(2):161-8.