

**INFORME SOGAMIC SOBRE RESISTENCIAS A  
ANTIMICROBIANOS EN GALICIA  
AÑOS 2011 y 2012**

**SOGAMIC**  
Sociedad Gallega de Microbiología



**Este informe fue elaborado por un grupo de trabajo compuesto por:**

Elisabeth Prieto Rodríguez. Hospital da Costa de Burela  
Francisco José Vasallo Vidal. Complejo Hospitalario Universitario de Vigo  
Lucía Martínez Lamas. Complejo Hospitalario Universitario de Vigo  
M<sup>a</sup> Ángeles Pallarés González. Complejo Hospitalario de Pontevedra  
M<sup>a</sup> Amparo Coira Nieto. Hospital Universitario *Lucus Augusti*  
M<sup>a</sup> Begoña Fernández Pérez. Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña  
M<sup>a</sup> Fernanda Peña Rodríguez. Hospital Arquitecto Marcide de Ferrol  
M<sup>a</sup> Isabel Paz Vidal. Complejo Hospitalario Universitario de Ourense  
M<sup>a</sup> Mercedes Treviño Castellano. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago  
Patricia Alejandra Romero Jung. Hospital Comarcal O Barco  
Susana Méndez Lage. Hospital Arquitecto Marcide de Ferrol  
Isabel Losada Castillo. Dirección Xeral de Innovación e Xestión da Saúde Pública

Los apartados “Introducción”, “Mecanismos de resistencia” y “Consideraciones terapéuticas” se deben a:

*Streptococcus pneumoniae*. M<sup>a</sup> Ángeles Pallarés González. C.H. de Pontevedra. Susana Méndez Lage. Hospital Arquitecto Marcide de Ferrol.

*Staphylococcus aureus*. Maximiliano Álvarez Fernández. C.H.U. de Vigo.

*Escherichia coli*. M<sup>a</sup> Begoña Fernández Pérez. C.H.U de A Coruña.

Coordinación: Isabel Losada Castillo. Dirección Xeral de Innovación e Xestión da Saúde Pública.

Este trabajo fue realizado con la colaboración de la Dirección Xeral de Innovación e Xestión da Saúde Pública da Consellería de Sanidade.

## Índice

Glosario

Resumen

Introducción

Capítulo 1: Resistencia en *Streptococcus pneumoniae* en Galicia durante 2011 y 2012

*Introducción. Mecanismos de resistencia. Resultados.*

Capítulo 2: Resistencia en *Staphylococcus aureus* en Galicia durante 2011 y 2012.

*Introducción. Mecanismos de resistencia. Resultados.*

Capítulo 3: Resistencia en *Escherichia coli* en Galicia durante 2011 y 2012.

*Introducción. Mecanismos de resistencia. Resultados.*

Apéndice: Aproximación al consumo de antimicrobianos en la comunidad durante 2011 y 2012

Anexos:

*Tabla A-1:* Porcentaje de no sensibilidad de *S. pneumoniae* de 2007 a 2012, por hospital y años, según los criterios antiguos del CLSI.

*Tabla A-2:* Porcentaje de no sensibilidad de *S. aureus* durante 2007 a 2012, por hospital.

*Tabla A-3:* Porcentaje de no sensibilidad de *E. coli* durante 2007 a 2012, por hospital.

*Tabla A-4:* Uso de antibióticos en Galicia. Prescripción ambulatoria.

*Tabla A-5:* Parámetros de calidad del consumo de antibióticos en Galicia.

**Tabla A-1:**

Porcentaje de no sensibilidad de *S. pneumoniae* de 2007 a 2012, por hospital y años, según los criterios antiguos del CLSI. No sensibilidad de *S. pneumoniae* a penicilina según criterios nuevos de CLSI.

**Tabla A-2:**

Porcentaje de no sensibilidad de *S. aureus* durante 2007 a 2012, por hospital.

**Tabla A-3:**

Porcentaje de no sensibilidad de *E. coli* durante 2007/2012, por hospital.

**Gráfico A-4:**

Uso de antibióticos en Galicia. Prescripción ambulatoria.

**Tabla A-5:**

Parámetros de calidad del consumo de antibióticos en Galicia.

## GLOSARIO

**CLSI:** *Clinical and Laboratory Standards Institute*. Instituto americano que establece los puntos de corte para interpretar los resultados de sensibilidad de los microorganismos.

**EUCAST:** Comité europeo de las pruebas de sensibilidad a antimicrobianos.

**Sensibilidad:** Un microorganismo se define como sensible cuando el nivel de actividad del agente antimicrobiano se asocia con un probable éxito terapéutico.

**Sensibilidad intermedia (I):** Un microorganismo se define como intermedio cuando el nivel de actividad del agente antimicrobiano se asocia con efectos terapéuticos inciertos. Esto implica que una infección causada por el microorganismo se puede tratar adecuadamente en lugares del cuerpo donde el antibiótico alcanza mayores concentraciones o cuando se puede utilizar una dosis alta.

**Resistencia (R):** Un microorganismo se define como resistente cuando el nivel de actividad del agente antimicrobiano se asocia con una alta probabilidad de fracaso terapéutico.

**No sensibilidad:** En este estudio se consideran no sensibles aquellos microorganismos con sensibilidad intermedia (I) y aquellos que son resistentes (R).

**CMI (Concentración mínima inhibitoria):** Se define como la mínima concentración de antimicrobiano ( $\mu\text{g/mL}$ ) que inhibe el crecimiento de un microorganismo en fase de crecimiento rápido tras incubación de 24 horas en el laboratorio. Determina la sensibilidad, *in vitro*, de una bacteria frente a un antibiótico determinado.

**EARS-N:** *European Antimicrobial Resistance Surveillance Network*. Red de vigilancia de las resistencias a antimicrobianos en Europa. Depende del *European Center for Diseases Control and Prevention* (ECDC).

**ESAC:** *European Surveillance of Antimicrobial Consumption*. Red de vigilancia del consumo de antimicrobianos en Europa. Depende del ECDC.

### Hospitales:

**CHOP:** Complejo Hospitalario de Pontevedra

**CHUO:** Complejo Hospitalario Universitario de Ourense

**CHUAC:** Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña

**CHUS:** Complejo Hospitalario Universitario de Santiago

**HCCo:** Hospital Comarcal da Costa

**HFE:** Hospital Arquitecto Marcide de Ferrol

**CHUVI:** Complejo Hospitalario Universitario de Vigo

**HCBa:** Hospital Comarcal do Barco

**HULA:** Hospital Universitario *Lucus Augusti*

**HXV:** Hospital Xeral de Vigo

**POVISA**

**HCMonf:** Hospital Comarcal de Monforte

## RESUMEN

El objetivo de este estudio es analizar los datos microbiológicos de la red de laboratorios en nuestra comunidad autónoma para conocer cuáles son y cómo evolucionan las resistencias de unos microorganismos seleccionados a unos antibióticos elegidos basándose en las recomendaciones terapéuticas y en los criterios del EARS-N. En este documento se presentan los resultados sobre las resistencias a antimicrobianos en Galicia durante los años 2011 y 2012. Se estudiaron los episodios de enfermedad invasora debidos a *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* y *Escherichia coli*. En el estudio participaron los laboratorios de microbiología de 10 hospitales del Sergas.

De los años 2011 y 2012 se estudiaron 517 aislamientos de *S. pneumoniae*, 1583 de *S. aureus*, y 4261 de *E. coli*. Se analizaron las variables siguientes: año de aislamiento, centro de procedencia de los datos, grupo de edad, sexo, tipo de muestra, microorganismo, sensibilidad antibiótica y para cada uno de los antibióticos seleccionados por cada microorganismo.

Los episodios de enfermedad invasora ocurrieron en enfermos cuya estructura de edad refleja un mayor envejecimiento que la del conjunto de la población gallega. Hay un predominio de varones que no se corresponde con la distribución en la población de Galicia. En concreto, el índice de masculinidad observado en los enfermos en el bienio 2011/2012 fue 1'75 para *S. pneumoniae*, 1'8 para *S. aureus* y 1'1 para *E. coli*, muy superior al índice de masculinidad de la población gallega (0'93), según el padrón del 2012.

Los antibióticos estudiados fueron los siguientes:

*S. pneumoniae*: penicilina, cefotaxima, eritromicina y levofloxacino.

*S. aureus*: meticilina, vancomicina, gentamicina, ciprofloxacino, cotrimoxazol, rifampicina, linezolid, levofloxacino.

*E. coli*: ampicilina, amoxicilina-clavulánico, cefotaxima, gentamicina, amikacina, ciprofloxacino y cotrimoxazol.

Los criterios de puntos de corte empleados para *E. coli* y *S. aureus*, fueron los de CLSI vigentes en ese momento. Aunque EARS-N recomienda que se utilicen los criterios de EUCAST para establecer los puntos de corte de las sensibilidades, acepta los de CLSI.

En el año 2008 y promulgado por CLSI, cambiaron los criterios de sensibilidad de *Streptococcus pneumoniae* a penicilina, de modo que los diferentes puntos de corte, antiguos y nuevos, se muestran en la tabla R-1.

Tabla R-1. Nuevos puntos de corte de sensibilidad de *S. pneumoniae* a penicilina. CLSI

	Puntos de corte antiguos			Puntos de corte nuevos		
	S	R	I	S	R	I
Parenteral meníngea	<=0,06	>=0,12		<=0,06	>=0,12	
Parenteral meníngea no	<=0,06	>=2	0,12-1	<=2	>=8	4
Oral (V)				<=0,06	>=2	0,12-1

Con los datos disponibles no es posible diferenciar entre episodios de origen comunitario e institucional (nosocomial o semejante, como residencias de mayores), y la distribución de estos orígenes ha de ser diferente según el microorganismo considerado. El origen comunitario será el predominante en enfermedad invasora debida a *S. pneumoniae*, mientras el nosocomial tendrá un gran protagonismo en la debida a *S. aureus*, y es mayor la incertidumbre con *E. coli*.

Un resumen del resultado de las sensibilidades a los distintos antimicrobianos durante el período entre 2007 y 2012 se muestra en la tabla R-2.

Al comparar estos datos con los de la red *European Antimicrobial Resistance Surveillance Network* (EARS-N) de 2012, observamos que, en *S. pneumoniae*, el porcentaje de cepas no sensibles a penicilina (R+I), en Galicia, es muy inferior al conjunto de España, y similar al de otros países participantes. El de no sensibles a eritromicina es similar al del conjunto de España y al de Portugal. Durante los años 2011/2012, debido a un programa de serotipado de neumococos en un hospital de referencia para toda Galicia, Hospital Arquitecto Marcide de Ferrol, se serotiparon 517 cepas en LCR y sangre, cuyos resultados se muestran en el capítulo correspondiente a neumococo. Salvo para cefotaxima y penicilina, no hubo cambios en la no sensibilidad de neumococo en relación a todos los años de seguimiento, según los criterios de CLSI anteriores a 2009. Tabla R-2. En la tabla R-3 se muestra no sensibilidad de *S. pneumoniae* a penicilina según los criterios actuales de CLSI.

El porcentaje de *S. aureus* resistente a meticilina en Galicia fue 26%, ocupando el 21º de los 28 países europeos. Esto supone que en nuestra comunidad hay que incidir en medidas higiénicas y de política antibiótica en hospitales y centros institucionalizados con el fin de disminuir esa tendencia. Estamos casi al final de los datos de las resistencias en los 28 países analizados, por lo cual hay que tomar medidas sobre todo en algunos hospitales. Esto ya lo hicieron en otros países como en el Reino Unido en donde según el último informe del EARS-N de 2012, descendió del 44% en 2003, al 14% en 2012.

En cuanto a *E. coli*, la resistencia a ciprofloxacino es de las más elevadas de los países participantes, mientras la prevalencia de resistencia a cefotaxima está en valores medios. En Galicia esto también es un problema acuciante.

## INFORME SOGAMIC SOBRE RESISTENCIAS A ANTIMICROBIANOS EN GALICIA 2011/2012

Tabla R-2. Resumen en porcentaje, de las diferentes no sensibilidades (R+) en relación a los períodos del estudio

<i>S. pneumoniae</i>	2007/2008	2009/2010	2011/2012
Penicilina*	18	19	19
Eritromicina	23	24	25
Levofloxacino	2	1	0'6
Cefotaxima	4	4	0'4
<i>E. coli</i>	2007/2008	2009/2010	2011/2012
Ampicilina	58	60	61
Amoxicilina clavulánico	20	27	28
Gentamicina	10	11	16
Amikacina	1	2	3
Cefotaxima	9	12	12
Ciprofloxacino	29	34	34
Cotrimoxazol	29	32	34
<i>S. aureus</i>	2007/2008	2009/2010	2011/2012
Meticilina	22	22	26
Ciprofloxacino	25	25	-
Levofloxacino	-	-	27
Cotrimoxazol	1	1	1
Gentamicina	5	6	9
Vancomicina (nº de cepas, no porcentaje)	2**	0	1 VISA**/1 VRSA***
Linezolid	1	0	0
Rifampicina	-	-	1

\*. Criterios antiguos CLSI previos a 2008. \*\* *S. aureus* con sensibilidad intermedia a vancomicina, \*\*\* *S. aureus* con resistencia a vancomicina



Tabla R-3. No sensibilidades (R+I) de *S. pneumoniae* a penicilina según los criterios actuales de CLSI.

<i>S. pneumoniae</i>	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Penicilina *	3	2	4	2	0	0,7

Respecto al consumo de antibióticos en el período 2007-2011, el máximo consumo es a base de amoxicilina con ácido clavulánico que va en aumento, lo cual se refleja en el incremento de las resistencias a este antibiótico desde un 20% en 2007/2008 a 28% en 2011/2012.

## Resistencia a antimicrobianos en Galicia durante 2011 y 2012

### INTRODUCCIÓN

Este estudio se centra en formas invasoras de las enfermedades producidas por *S. pneumoniae*, *S. aureus* y *E. coli*. Se toman solo los cuadros diagnosticados en muestras de sangre y LCR, que si bien no agotan el espectro de la enfermedad invasora, constituyen la fracción más importante. Además, para los objetivos de este estudio, que es conocer el porcentaje de aislamientos no sensibles, esta deficiencia sólo es relevante en términos de tamaño muestral ya que el porcentaje de no sensibilidad no varía entre las diferentes formas de enfermedad invasora. Por otra parte, esta restricción es semejante a la que emplea la red *European Antimicrobial Resistance Surveillance Systems* (EARS-N), que es la fuente de comparación a la que recurre este estudio.

Como no hay un criterio normativo con el que evaluar la situación de las resistencias a antimicrobianos en una población y momento dados, ni fundado en consideraciones teóricas ni como expresión de un objetivo estratégico determinado, la única posibilidad de evaluar la situación que muestra los resultados de este estudio es compararla con la de otros lugares, y para ello se eligieron los informes del EARS-N referidos al mismo período de estudio, el informe del año 2011.

Galicia es la referencia poblacional de este informe, ya que cuenta con datos de todos los laboratorios de microbiología del Sergas para neumococo y para el resto, todos excepto el Hospital Comarcal de Monforte, con lo que se garantiza que la muestra estudiada es representativa del conjunto de la población gallega. Por eso, la mayor parte de la información que incluye el informe está referida a Galicia, si bien dispone de anexos con resultados tabulados por hospital, a los que no se hace referencia explícita en el texto por no dificultar su lectura.

Al inicio del apartado “resultados” de cada capítulo se indican las técnicas microbiológicas y los criterios de interpretación que se emplearon. Se procuró que de cada episodio de enfermedad hubiese sólo un aislamiento, y por eso, cuando había más de un aislamiento por paciente, se seleccionó sólo uno con el criterio siguiente: dos muestras de un mismo paciente se consideraron de episodios diferentes siempre que entre las fechas de toma de la muestra hubiese transcurrido más de un mes.

Por otro lado, con los datos disponibles no es posible diferenciar entre episodios de origen comunitario y nosocomiales, distinción de gran relevancia en alguno de los problemas estudiados como SAMR. Además, los datos tampoco permiten distinguir las cepas que provienen de contextos que, como los brotes, provocan que se tome muestra a un mayor número de personas de las que se hubiese tomado en otro contexto.

Las pruebas estadísticas se realizaron con Epidat 3.1. y 4.0, ambos pueden descargarse de la página web de la DXIXSP. Las pruebas de significación no se emplearon para examinar hipótesis planteadas de antemano, si no para identificar situaciones que puedan merecer ulterior

investigación, en tanto que sugieren un comportamiento que va más allá de la fluctuación aleatoria. Para mostrar ésta, especialmente cuando se hace referencia a conjuntos de pocos aislamientos, se emplean intervalos de confianza al 95% ( $IC_{95\%}$ ), y la presencia simultánea de resistencias se trató como un problema de concordancia, medida con Kappa, que se interpretó según los criterios de Altman<sup>1</sup>, que se reproducen en la tabla I-1.

Tabla I-1. Interpretación de la concordancia medida con Kappa

Kappa	Interpretación
<0'2	Pobre
0'21 – 0'40	Débil
0'41 – 0'60	Moderada
0'61 – 0'80	Buena
0'81 – 1'00	Muy Buena

---

<sup>1</sup> Altman DG. Practical statistics for medical research. New York: Chapman and Hall, 1991.

## Capítulo 1

### Resistencia en *Streptococcus pneumoniae* en Galicia durante 2011 y 2012

*Introducción. Mecanismos de resistencia. Métodos. Resultados. Consideraciones terapéuticas.*

*S. pneumoniae* es un colonizador habitual de la nasofaringe, en especial en los niños y adultos jóvenes. La prevalencia del estado de portador oscila entre el 38% y el 60% en los niños en edad preescolar, entre el 29% y el 35% en la edad escolar y entre el 18% y el 29% en los adultos jóvenes. La tasa de colonización en los adultos está estrechamente asociada a la convivencia con niños. Estas tasas de colonización siguen un patrón estacional, siendo máximas a mediados del invierno y, como consecuencia, la incidencia de la enfermedad neumocócica también sigue el mismo patrón.

Las infecciones neumocócicas son un problema de salud pública, pudiendo ocasionar cuadros graves o fulminantes de enfermedad invasiva como **neumonía, meningitis o bacteriemia**. Estas infecciones son más frecuentes en la **edades extremas de la vida** (menores de 2 años y ancianos), entre **individuos con colonización nasofaríngea en comunidades cerradas** (como guarderías, cuarteles, prisiones, albergues y residencias de ancianos), con **enfermedades debilitantes crónicas** (diabetes, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, tratamiento prolongado con corticoides, alcoholismo, desnutrición, cirrosis hepática, VIH, etc.) o, **inmediatamente después de un proceso gripal**.

En la actualidad en nuestro medio se dispone de dos tipos de vacunas frente al neumococo. Una vacuna de polisacáridos capsulares de los 23 serotipos (PPV 23) que causan infección con mayor frecuencia. Está indicado administrarla en adultos sanos de más de 65 años y personas de 2 a 64 años en condiciones debilitantes o enfermedades de base como anesplenia anatómica o funcional.

Además, desde el año 2001 se dispone de una vacuna neumocócica de polisacáridos conjugada heptavalente (PCV-7 que incluye los serotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) y está indicada desde los 2 meses hasta los cinco años de edad.

En los últimos años, se han producido novedades en este campo que sin duda tendrán gran impacto sobre las enfermedades neumocócicas, como ha sido el registro de una vacuna de polisacáridos conjugados 13-valente (VNC-13). Esta vacuna incluye además de los serotipos anteriores, los serotipos 6A y 19A responsables de una gran carga de enfermedad invasora, y los serotipos 1, 3, 5 y 7F. Está indicada para la prevención de la enfermedad invasiva, la neumonía y la otitis media aguda en lactantes, niños y adolescentes de 6 semanas a 17 años. Recientemente se amplió la indicación para la prevención de la enfermedad invasiva en adultos mayores de 18 años.

En nuestra comunidad autónoma, a partir del 24 de enero de 2011 se puso en marcha el **proyecto piloto** de vacunación frente al neumococo con la PCV-13 en el calendario de vacunaciones infantiles.

La vacunación de la población infantil con la PCV-7 modificó en los últimos años la epidemiología de la enfermedad invasiva y redujo su morbimortalidad no sólo entre la población infantil vacunada, sino también en el resto de niños y adultos no vacunados, (debido a un efecto inmunógeno indirecto y cruzado).

En este sentido con la incorporación de la PCV-13 en nuestra comunidad autónoma, se prevé una disminución de la enfermedad invasiva, desplazando a las infecciones causadas por serotipos no incluidos en la vacuna y control de las cepas multirresistentes.

### **MECANISMOS DE RESISTENCIA**

**Resistencia a betalactámicos.** El mecanismo de resistencia a la penicilina y al resto de antibióticos betalactámicos se debe únicamente a las alteraciones de las proteínas fijadoras de penicilina PBP (Penicilin Binding Proteins). Estas alteraciones condicionan una pérdida de la afinidad de las PBP por la penicilina y otros betalactámicos.

Las principales **PBP** alteradas en el neumococo son **1a, 2x y 2b** en resistentes a la penicilina y **PBP2x, PBP1a y PBP2a** en resistentes a las cefalosporinas de tercera generación.

Los neumococos resistentes a la penicilina presentan, con mayor frecuencia que los sensibles, resistencia en mayor o menor grado al resto de antibióticos betalactámicos y a otros grupos de antibióticos como eritromicina, cloranfenicol o cotrimoxazol.

En la actualidad, utilizando los puntos de corte meníngeos, el 75-80% de las cepas de *S. pneumoniae* que causan infección sistémica son sensibles a la penicilina y el 95-98% son sensibles a la cefotaxima. Si se aplican los criterios no meníngeos, en el momento actual en España el 95-98% de las cepas invasivas son sensibles a la penicilina (CMI  $\leq 2$  mg/L) y el 99% son sensibles a la cefotaxima (CMI  $\leq 1$  mg/L).

**Resistencia a macrólidos.** La eritromicina se está utilizando como alternativa terapéutica a la penicilina en los casos de alergia a este antibiótico. Desde 1979 hasta hoy se va observando un aumento progresivo del porcentaje de cepas resistentes a la eritromicina, pasando del 1% en el 1979 a más de un 30% de la actualidad.

El principal mecanismo de resistencia a los macrólidos descrito en neumococo es debido a la acción de metilasas, enzimas que actúan sobre la subunidad 23S del RNAr, hecho que conduce a una unión deficiente del antibiótico a la molécula diana. Este mecanismo confiere resistencia

cruzada a todos los macrólidos incluyendo los derivados con núcleos de 14, 15 y 16 átomos, las lincosamidas (clindamicina) y la estreptogramina B.

Este fenotipo de resistencia **MLSb**, asociado a diferentes genes *erm*, es el que se presenta con más frecuencia en los aislamientos clínicos en España.

Se describió un nuevo fenotipo de resistencia con una incidencia muy baja en nuestro medio (<1%), cuyo mecanismo de resistencia se basa en la alteración de los mecanismos de expulsión activa de bombeo de antibióticos. Este **fenotipo** denominado **M**, asociado a los genes *mef(A)*, *mef(E)*, se caracteriza por la resistencia a los compuestos de 14 y 15 átomos (claritromicina y azitromicina), y sensibilidad a los compuestos de 16 átomos (josamicina y midecamicina), lincosamidas (clindamicina) y estreptogramina B.

**Otros antimicrobianos.** Todas las cepas de *S. pneumoniae* continúan siendo sensibles a la **vancomicina** (CMI entre 0,25 y 0,5 µg/ml).

Con respecto a las **quinolonas**, aunque las fluoroquinolonas de última generación pueden desarrollar un papel importante en el tratamiento de la neumonía grave, es preferible actuar con prudencia evitando el desarrollo de resistencias.

Las **tetraciclinas**, **cloranfenicol** y **cotrimoxazol** son antibióticos actualmente poco empleados en la práctica clínica.

## MÉTODOS

Se estudiaron todas las cepas de *S. pneumoniae* aisladas en muestras estériles en enfermedad neumocócica invasora en Galicia. La identificación se realizó por la sensibilidad a la optoquina. En aquellos aislamientos con un halo <14 mm, se le realizó solubilidad en bilis. Cuando la solubilidad en bilis fue negativa se realizó la identificación mediante el uso del test de reacción capsular (*Neufeld, Statens Serum Institut*).

La sensibilidad a los antibióticos se realizó determinando la concentración mínima inhibitoria (CMI) a penicilina, cefotaxima, eritromicina y levofloxacino mediante la técnica de microdilución en caldo con el panel STRHAE2<sup>®</sup> (*Sensititre*). En caso de diagnóstico de meningitis se realizó además comprobación de la sensibilidad a penicilina y cefotaxima con el método de difusión E-test<sup>®</sup> (*BioMérieux*). También se comprobó el resultado de la sensibilidad con E-Test en aquellos neumococos con CMI a penicilina >0.03 µg/ml o con CMI de cefotaxima >0,06 µg/ml. Los resultados se interpretaron siguiendo los criterios de CLSI. En aquellas cepas resistentes a eritromicina (CMI ≥ 1 µg/ml) se realizó inducción en Muller-Hinton agar con 5% de sangre de carnero con discos de eritromicina y clindamicina para determinar el fenotipo de resistencia a macrólidos (fenotipos M y MLSb).

## RESULTADOS

Durante los años 2011 y 2012 se estudiaron 517 cepas de *S. pneumoniae* (una por episodio), 486 en sangre y 31 en LCR. De éstas, 250 se aislaron en 2011 y 267 en 2012. En la tabla 1-1 se muestra el número de aislamientos por hospital y su evolución en el período 2007 a 2012. Se aprecia una tendencia a la disminución en los aislamientos en relación al período estudiado, 2007-2012, lo cual podría estar determinado por el efecto rebaño que produce la vacunación infantil, primero con la VNC-7 y después, durante el año 2012, con la VNC-13.

En la figura 1-1, se aprecia la evolución de los aislamientos por grupo de edad en cada uno de los años. El índice de masculinidad (IM: varones/mujeres) en el bienio 2011/2012 fue de 1'75.

Tabla 1-1. Evolución de los aislamientos de *S. pneumoniae* por hospital durante los años 2007 a 2012.

HOSPITAL	2007	2008	2009	2010	2011	2012
CHOP	55	49	54	34	35	37
CHUO	11	17	21	20	18	11
CHUAC	75	94	68	67	53	41
CHUS	61	32	62	61	41	49
HCBa	4	8		4	7	5
HCCo	5	7	11	14	6	2
POVISA					8	9
HCMonf					2	-
HFE	18	22	22	13	12	21
CHUVI	91	64	39	39	39	55
HULA	46	54	55	51	29	37
<b>Total</b>	<b>366</b>	<b>347</b>	<b>332</b>	<b>303</b>	<b>250</b>	<b>267</b>

### Beta-lactámicos: penicilina.

Según los criterios de interpretación de las sensibilidades de *S. pneumoniae* previos a 2009 (CLSI), en el bienio 2011/2012, el 19'3% de los aislamientos fueron no sensibles a penicilina, 15'4% con sensibilidad intermedia y 3'9% resistentes. Sin embargo, con los nuevos criterios CLSI para administración parenteral, el porcentaje de las cepas no sensibles durante el bienio fue solo del 0'7% (n=2), ambas cepas aisladas en el año 2012. Hubo una cepa con CMI=4 y otra con CMI=3.



En la figura 1-1 puede apreciarse la evolución de los aislamientos en relación con el grupo de edad.

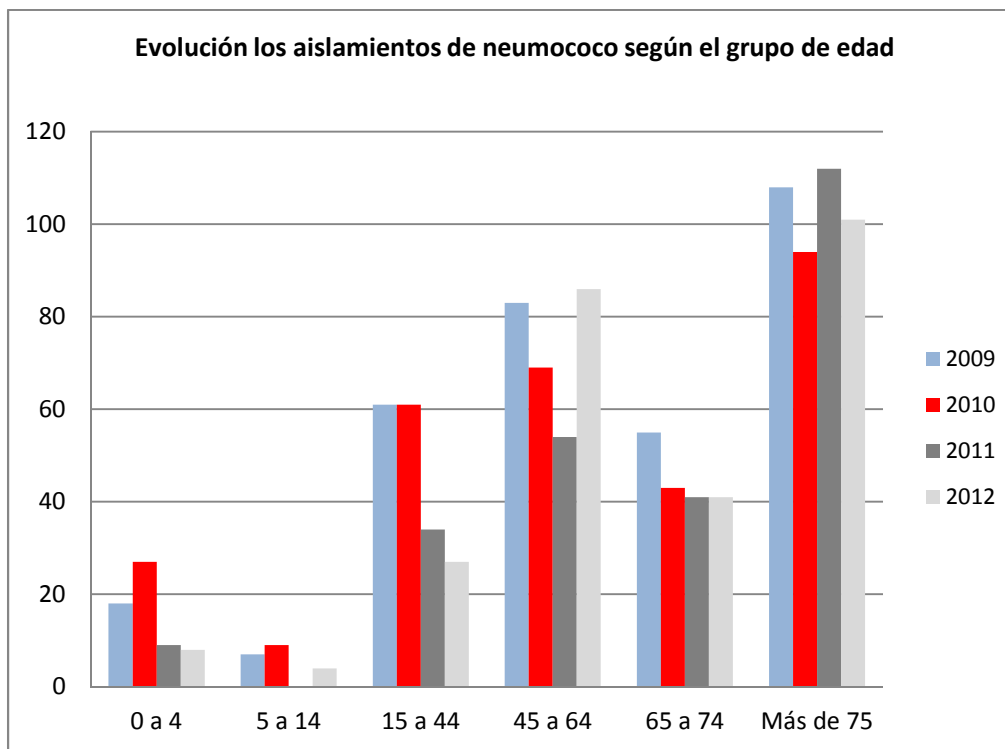


Figura 1-1. Evolución de los aislamientos de neumococos por grupo de edad

En el bienio 2011/2012, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la no sensibilidad ni por el tipo de la muestra (sangre o LCR), ni por el grupo de edad, ni por el sexo, aunque la no sensibilidad es ligeramente superior en mujeres ( $p=0'05$ ).

Por hospitales, se observaron cambios estadísticamente significativos en el hospital Arquitecto Marcide de Ferrol donde hubo un descenso de la no sensibilidad en el bienio 2009/2010, que se mantuvo durante el bienio 2011/2012,  $p=0'03$  (tabla 1-2). Los neumococos con no sensibilidad a penicilina según los criterios nuevos del CLSI, ambos aislados en 2012, pertenecieron a los hospitales CHOP y CHUVI. Tabla R-3.

Tabla 1-2. Porcentaje de no sensibilidad de *S. pneumoniae* a penicilina en el período 2007/2012, criterios antiguos CLSI, por hospital.

Penicilina I+R criterios antiguos	2007	2008	2009	2010	2011	2012
CHOP	23	25	11	21	23	8
CHUO	20	6	29	25	22	27
CHUAC	23	26	21	20	23	22
CHUS	13	6	17	8	20	10
HCCo	67	43	45	43	33	50
HFE	23	27	5	15	0	5
CHUVI	9	9	31	21	26	16
HCBa	0	14			14	40
HULA	21	21	25	16	17	35
HCMonf	-	-	-	-	0	0
POVISA	-	-	-	-	50	11
TOTAL	18	18	21	18	22	18

**Beta-lactámicos: cefotaxima.**

En el bienio 2011/2012, el 0'4% de los aislamientos de *S. pneumoniae* (n=2) fueron no sensibles, siguiendo criterios no meníngeos. Las dos cepas se encontraron en los hospitales CHOU y CHUAC.

**Macrólidos: eritromicina.** En el bienio 2009/2010, el 24% de los neumococos eran resistentes a la eritromicina (23% en 2009 y 25% en 2010) y en el 2011/2012 el 25%. No se observan diferencias estadísticamente significativas respecto a los distintos grupos de edad tomados conjuntamente. Respecto a la comparación de las resistencias por hospital, en el CHUAC, CHOP y HULA se encontró una proporción de no sensibles superior al resto, (p=0'01).

**Quinolonas: levofloxacin.** Solo se encontraron 3 cepas no sensibles, 0'6%. Los hospitales de origen de las cepas fueron CHUVI, CHUO y Hospital Comarcal de Monforte.

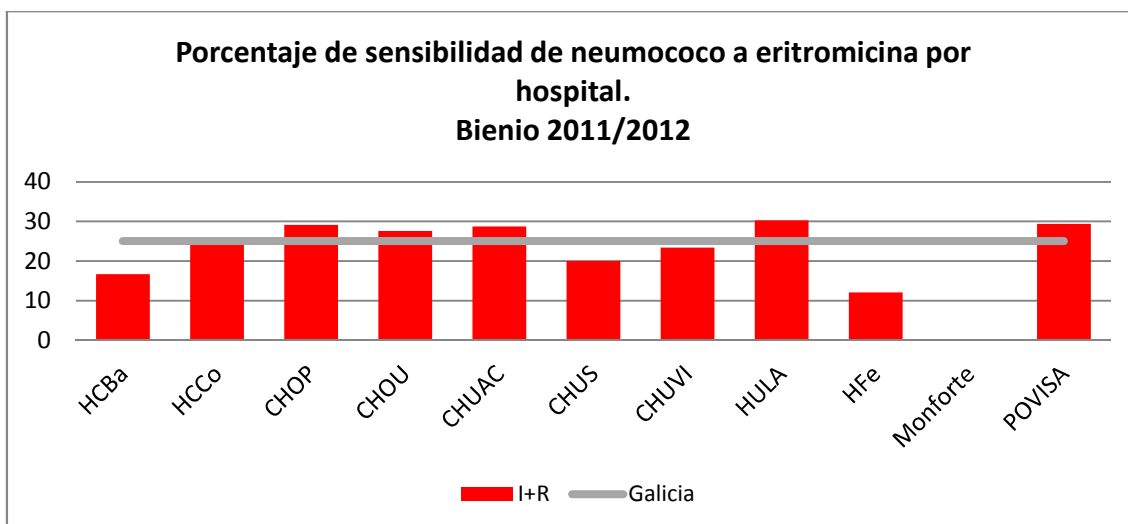


Figura 1-2. Sensibilidad de neumococo a eritromicina por hospital. Bienio 2011/2012

**No sensibilidad doble a penicilina y eritromicina.** El porcentaje de cepas con no sensibilidad dual a penicilina y eritromicina es del 12% (IC95% 9-15%). La asociación entre la no sensibilidad a penicilina y a eritromicina es significativa ( $\chi^2$   $p < 0'0001$ ), pero la concordancia es débil (Kappa=0'40), IC<sub>95%</sub>: (0'31-0'49). Las posibles combinaciones de no sensibilidad a penicilina y eritromicina se muestra en la tabla 1-3.

Tabla 1-3. Porcentajes de las posibles combinaciones de no sensibilidad conjunta a penicilina y eritromicina según los criterios antiguos

		Eritromicina	
Penicilina	I+R	12	7'5
	S	13	67'6

**Serotipado. Serotipos incluidos en la vacuna 13-valente.**

En las cepas estudiadas se identificaron 43 serotipos diferentes y en éstos, 297 (57'4%) cepas que pertenecen a serotipos incluidos en la vacuna 13-valente. Los serotipos más frecuentes fueron el 3 (30%), seguido del 7F (22'5%) y del 19A (16%), todos incluidos en la 13-valente. Solo una cepa fue no susceptible a penicilina 1/297(0,3%) de serotipo 14, al igual que a cefotaxima, también de serotipo 14. Utilizando criterios meníngeos, un 20,2% de las 297 cepas presentaron no susceptibilidad a penicilina, siendo los serotipos más implicados el 14(38,3%) y 19A(35%). En

cuanto a cefotaxima, un 9,1% fueron no susceptibles, representando el 92,6% los serotipos 14 y 19A. El 19,5% fueron no susceptibles a eritromicina, encontrándose fundamentalmente en los serotipos 19A (60,3%), 14(15,5%) y 19F (8,6%). El 65,5% presentaron un fenotipo MLSb constitutivo. Hubo 1 cepa resistente a levofloxacino de serotipo 7F. No se encontraron resistencias a vancomicina.

**Comentario.** Para evaluar la posición relativa de la resistencia a penicilina y eritromicina en Galicia durante el bienio 2011/2012, se emplearon los resultados de los estudios SOGAMIC de resistencias a antimicrobianos en Galicia anteriores desde 2007 a 2010 y los datos del EARS-N entre 2007 y 2012. Para la comparación con los datos con el EARS-N se emplearon los criterios antiguos de interpretación de sensibilidad del CLSI. Como en este estudio, las cepas del EARS-N fueron aisladas en muestras de LCR y sangre, y los resultados durante el año 2012 se interpretaron, mayoritariamente, con los criterios del CLSI.

**Beta-lactámicos: penicilina.** En 2012, el 11'6% de los 11.788 aislamientos enviados al EARS-N por 29 países fueron no sensibles a penicilina. Los países europeos tienen heterogenicidad en la no sensibilidad de neumococo a penicilina de modo que en 2012 un país tiene la no-sensibilidad menor al 1%, 1-5% en siete países, 5-10% en nueve países y 25-50% en cuatro países.

En la tabla 1-4 se muestran los datos del EARS-N donde figura la evolución de aislamientos no sensibles a penicilina en el período 2007 a 2012 en Galicia, España y Portugal. Cabe destacar que en Galicia, las resistencias se mantienen con una proporción creciente inicialmente pero que luego se estabiliza. En los datos globales de España hubo un excesivo incremento de las no sensibilidades en 2010, que se mantuvo ligeramente inferior durante el 2012. En el ranking de la UE se encuentra en el puesto 4º de las que tiene mayor sesistencias, es decir, superior al 25%.

En Portugal existe un amplio descenso gradual de la no sensibilidad a penicilina con un amplio descenso por debajo de la no sensibilidad global en la UE, 8'4%.

Tabla 1-4. Porcentaje de *S. pneumoniae* no sensible a penicilina (I+R) por año y país. Datos del EARS-N de 2007 a 2012.

Penicilina	2007	2008	2009	2010	2011	2012
<b>Galicia</b>	19 (IC 95% 15-24%)	18 (IC 95% 14-23%)	21 (IC 95% 16-25%)	18 (IC 95% 14-23%)	22 (IC95% 16-27%)	18 (IC95% 13-22%)
<b>España</b>	22 (IC 95% 20-25%)	23 (IC 95% 20-26%)	22 (IC 95% 19-25%)	30 (IC 95% 27-33%)	30 (IC 95%, 27-33%)	27 (IC95%,23-30)
<b>Portugal</b>	16 (IC 95% 12-22%)	18 (IC 95% 13-23%)	18 (IC 95% 13-24%)	15 (IC 95% 10-21%)	10 (IC 95% 7-13%)	8 (IC95%,5-12)

**Macrólidos: eritromicina.** Durante el año 2012 se recibieron en el EARS-N 10964 aislamientos de *S. pneumoniae*, de los cuales el 16'9% fueron no sensibles a macrólidos. La no sensibilidad de *S. pneumoniae* a la eritromicina en Europa es muy variable, va desde el 3'5% en Latvia hasta el 50% en Malta. En la tabla 1-5 se muestra la evolución de no sensibilidad a eritromicina en Galicia, España y Portugal de 2007 a 2012. Podemos observar que durante los años 2007-2012 hubo un repunte de la no sensibilidad a eritromicina en Galicia, que vuelve a niveles basales en 2012. Los datos correspondientes a Galicia, España y Portugal exceden al valor medio de no sensibilidad en los países europeos. En España, el porcentaje de no sensibilidad es el quinto entre los mayores que se encuentran dentro del rango de variabilidad muestral de los notificados por el EARS-N durante el año 2012 para el conjunto de España y Portugal.

Tabla 1-5. Porcentaje de cepas no sensibles a macrólidos en España, Galicia y Portugal en el período 2007 a 2012

Eritromicina	2007	2008	2009	2010	2011	2012
<b>Galicia</b>	20 (IC 95%, 15-24%)	25 (IC 95%, 20-30%)	23 (IC 95%, 18-28)	25 (IC 95%, 20-30%)	28 (IC95% 22-3%)	22 (IC95% 17-28%)
<b>España</b>	18 (IC 95%, 16-21%)	22 (IC 95%, 19-25%)	19 (IC 95%, 16-23)	27 (IC 95%, 24-30)	25 (IC 95%, 23-27%)	26 (IC 95%,, 23-30)
<b>Portugal</b>	23 (IC 95%, 17-29%)	22 (IC 95%, 17-27%)	22 (IC 95%, 17-28%)	22 (IC 95%, 16-29)	15 (IC 95%,12-18%)	19 (IC 95%,14-23%)

**No sensibilidad dual penicilina y eritromicina** Durante el año 2012, según datos aportados al EARS-N, la no sensibilidad dual frente a eritromicina y penicilina alcanzaba valores muy variables. En España, esta no sensibilidad fue del 15% (IC 95%,12-18). En Portugal, fue del 6'5% (IC95%,4-10). Como se comentó anteriormente, en Galicia la no sensibilidad doble a penicilina y eritromicina durante el período del estudio, 2011/2012 fue del 12% (IC95% 9-15), su asociación es significativa, aunque su concordancia es débil. Tanto en España como en Galicia el porcentaje de no sensibilidad dual excede los valores medios de la UE, que en su conjunto es del 8'7%. Portugal sin embargo está por debajo de la media, 6'5%.

## Capítulo 2

### Resistencia en *Staphylococcus aureus* en Galicia durante 2011 y 2012

*Introducción. Mecanismos de resistencia. Resultados. Consideraciones terapéuticas*

#### Introducción

*Staphylococcus aureus* es un microorganismo cuyo hábitat son las mucosas y la piel. Las manifestaciones clínicas de la infección pueden ser toxina dependientes (intoxicación alimentaria, síndrome de piel escaldada y el shock tóxico), infecciones locales de piel y tejidos blandos (forunculosis, celulitis e impétigo), infecciones profundas (artritis séptica, osteomielitis, endocarditis, etc.), neumonía, infección urinaria, infecciones de material protésico, infecciones de accesos vasculares y bacteriemia.

Dejando de lado otras consideraciones como la obtención de muestras, transporte, cultivo e identificación de este patógeno, este resumen se centra en la actividad de los diferentes grupos de antibióticos frente *S. aureus* y los mecanismos de resistencia más comunes a los mismos. Los antibióticos se agrupan en familias en función de su mecanismo de acción, explicándose en cada uno de ellos su mecanismo específico de acción y de resistencia.

### MECANISMOS DE RESISTENCIA

#### **Inhibidores de la síntesis de la pared celular.**

**Betalactámicos** (penicilinas, meticilina, cefalosporinas y carbapenemas). Los *S. aureus* productores de penicilinasas son resistentes a bencilpenicilinas, ampicilina y amoxicilina. Siendo activas la amoxicilina-clavulánico, la meticilina, las cefalosporinas y los carbapenemas.

La resistencia a **meticilina** demostrada *in vitro* empleando meticilina o cefoxitina, es mediada por la presencia del gen *mecA* y su producto la proteína PBP2a. Estos aislamientos son resistentes a todos los betalactámicos registrados.

**Glucopéptidos.** Tanto la vancomicina como la teicoplanina inhiben la síntesis de la pared celular uniéndose al extremo D-Ala-D-Ala de los precursores tardíos del peptidoglicano.

En los *S. aureus* con sensibilidad disminuida a vancomicina (VISA, hVISA, GISA en las iniciales empleadas en la literatura anglosajona), el mecanismo que condiciona esta pérdida de actividad de la vancomicina en particular y de otros glucopéptidos como la teicoplanina se relaciona con un incremento anormal en el grosor de la pared celular a expensas de un mayor número de residuos D-Ala-D-Ala que actúan como falsas dianas secuestrando la vancomicina, permitiendo así la viabilidad celular. Este fenotipo es difícilmente detectable *in vitro* lo que obliga a utilizar un mayor

inóculo en los test de sensibilidad (2 McF) o BHI (cerebro-corazón) agar con una concentración de vancomicina de 6  $\mu\text{g}/\text{ml}$ . En estas cepas la difusión de la daptomicina podría verse comprometida. La resistencia de alto nivel a vancomicina y teicoplanina, aun siendo infrecuente, es debida a la adquisición en *S. aureus* a partir de *Enterococcus faecalis* de elementos genéticos móviles extracromosómicos, esencialmente plásmidos, portadores de los genes responsables de la resistencia a glucopéptidos.

### **Inhibidores de la síntesis proteica.**

**Macrólidos y lincosamidas.** La resistencia a macrólidos (eritromicina, claritromicina, azitromicina), lincosamidas (clindamicina y lincomicina) y estreptogramina B se debe generalmente a la producción de metilasas codificadas por los genes *erm*. Este fenotipo se denomina  $\text{MLS}_B$ , el cual puede ser constitutivo o inducible, en este caso el aislamiento es aparentemente sensible a clindamicina y resistente a eritromicina. Este fenómeno es demostrable microbiológicamente empleando el método de aproximación con discos de antibióticos de eritromicina y clindamicina o mediante microdilución de 4  $\mu\text{g}/\text{ml}$  de eritromicina y 0,5  $\mu\text{g}/\text{ml}$  clindamicina en un mismo pocillo.

Cuando el aislamiento es sensible a clindamicina y resistente a eritromicina, no demostrándose la inducción referida en el apartado anterior, el fenotipo de resistencia se corresponde con un mecanismo de transporte activo desde el citoplasma al espacio extracelular mediado por bombas de flujo codificadas por el gen *msrA*. En este segundo caso las lincosamidas son activas in vitro e in vivo.

**Aminoglucósidos.** La actividad in vivo de los aminoglucósidos se supedita al sinergismo con betalactámicos y glucopéptidos (vancomicina y teicoplanina). La monoterapia con aminoglucósidos no es una buena opción para el tratamiento de las infecciones por *S. aureus*.

Si el aislamiento es resistente a tobramicina lo es también a kanamicina y amikacina. Esta resistencia es mediada por enzimas modificadoras de aminoglucósidos nucleotidil transferasas, ANT (4') (4'') I o una fosfotransferasa APH (3') I-3, en este último caso la tobramicina es activa. La presencia de la enzima bifuncional con actividad fosfotransferasa y acetil transferasa APH (2')-AAC(6) hace que el aislamiento sea resistente a todos los aminoglucósidos incluida la gentamicina.

La excepción es la estreptomina, la cual mantendría su actividad sinérgica con betalactámicos y glucopéptidos. Esta es modificada por otras enzimas como la ANT (6').

**Tetraciclinas.** La resistencia es mediada, esencialmente, por dos mecanismos. El primero condicionado por el transporte activo del antibiótico desde el citoplasma al espacio extracelular codificado por genes *tetA (K)* y *tetA (L)*. El segundo es debido a la protección ribosomal *tetA (M)* inhibiendo la unión del antibiótico al mismo.



**Linezolid.** Recientemente, se han descrito aislamientos en los cuales el gen *cfr* que codifica una metilación de la 23S rRNA en la posición A2503 no solo confiere resistencia a este antibiótico sino que compromete la actividad del cloranfenicol y de las lincosamidas (clindamicina).

**Mupirocina.** La resistencia de bajo grado a este antibiótico, cuya utilidad es exclusivamente como descontaminante en portadores nasales de *S. aureus* meticilina resistentes, se debe a mutaciones en los genes *ileS* cromosómicos que codifica la isoleucil-RNA-sintetasa. La resistencia elevada al mismo, es debida a la presencia del gen *ileS-2 (mupA)*, el cual codifica una isoleucil-RNA-sintetasa carente de afinidad para la mupirocina. Esta última es de origen plasmídico.

**Ácido fusídico.** Al igual que en el caso anterior este antibiótico está indicado como descontaminante de portadores de *S. aureus* meticilina resistentes. La resistencia al mismo es mediada por mutaciones en el gen cromosómico *fusA* que codifica el factor de elongación G (EF-G) esencial en la síntesis proteica. Asimismo, se ha identificado el gen *fusB*, cuya ubicación es plasmídica o cromosómica, pero del cual se desconoce su mecanismo de resistencia.

**Cloranfenicol.** La resistencia a este es mediada por la cloranfenicol acetiltransferasa (CAT), la cual inactiva al antibiótico.

### **Inhibidores de la replicación, transcripción y de sus precursores.**

**Quinolonas.** Si el aislamiento es resistente a ciprofloxacino u ofloxacino pero sensible a moxifloxacino o levofloxacino es debido a una primera mutación en *grlA* (topoisomerasa IV). Si el aislamiento es resistente a levofloxacino o moxifloxacino, lo es a todas las quinolonas. El mecanismo de resistencia es debido a mutaciones en las topoisomerasas y DNA-girasas, *grlA* y *gyrA*.

La resistencia a quinolonas también se ha descrito mediada por sistemas de transporte activo desde el citoplasma al medio extracelular, bombas de flujo. Este puede presentar cierta especificidad en función de la configuración molecular de la quinolona.

**Rifampicina.** La resistencia a estos antibióticos se debe a mutaciones en el gen *rpoB* que codifica la subunidad- $\beta$  de la RNA polimerasa, comprometiendo la transcripción genética.

**Trimetoprim-sulfametoxazol.** Ambos interfieren la síntesis de ácido tetrahidrofólico, precursor de varios aminoácidos y nucleótidos. La resistencia es debida a mutaciones en los genes *sulA* que codifica la enzima dihidropteorato sintetasa (responsable de la resistencia a sulfamidas) y dihidratofolato reductasa (DHFR) codificada por el gen *dfrB* (responsable de la resistencia de bajo nivel a trimetoprim). La resistencia elevada a trimetoprim es mediada por los genes *dfrB*, *G* y *K*. De estos el *dfrB* es el más frecuente, todos se ubican en plásmidos.

### **Despolarizadores de la membrana celular**

**Lipopéptidos.** Dentro de este grupo de antibióticos, la daptomicina, es la molécula actualmente introducida en clínica. Su mecanismo de acción se relaciona con la despolarización de la membrana celular con el consiguiente desequilibrio iónico. La resistencia a este antibiótico es

multifactorial, desde cepas con resistencia disminuida a glucopéptidos y/o mutaciones en genes cromosómicos relacionados con el contenido fosfolipídico de la membrana celular.

## RESULTADOS

Se estudió la sensibilidad a meticilina, vancomicina, gentamicina, levofloxacino, cotrimoxazol, linezolid y rifampicina. Los distintos hospitales la estudiaron con microdilución mediante aparatos automatizados, en su mayoría W/A Siemens<sup>R</sup> y Vitek2 de BioMérieux<sup>R</sup>. Cuando la CMI de vancomicina fue mayor o igual a 2, se comprobó mediante E-test. Para la interpretación de los resultados se siguieron los criterios de CLSI vigentes en ese momento.

Durante los años 2011 y 2012 se aislaron *S. aureus* en 1.583 episodios, de los cuales ocurrieron 818 en 2011 y 765 en 2012. Las muestras son de LCR (23) y sangre (1.560). Respecto al sexo el índice de masculinidad es de 1'99.

En la tabla 2-1 se muestra el número de aislamientos por hospital en el seguimiento desde el año 2007 al 2012.

Tabla 2-1. *S. aureus* por hospital en los años 2007 a 2012.

HOSPITAL	2007	2008	2009	2010	2011	2012
CHOP	107	98	90	98	83	89
CHUO	57	62	112	68	108	100
CHUAC	130	110	97	133	95	116
CHUS	153	161	159	155	166	128
HCBa	14	14	18	12	25	13
HCCo	13	11	11	11	9	9
HFE	15	34	27	31	35	34
CHUVI	120	154	75	158	157	160
HULA	118	112	123	133	140	116
<b>Total</b>	<b>727</b>	<b>756</b>	<b>712</b>	<b>799</b>	<b>818</b>	<b>765</b>

**Beta-lactámicos: meticilina.** De los 1583 aislamientos de *S. aureus* no consta el dato de sensibilidad a meticilina en 4 casos, por lo que los resultados que se muestran a continuación hacen referencia a 1579 aislamientos.

En ambos años, 2011 y 2012, el porcentaje de cepas resistentes a meticilina fue del 26% (IC95%, 23-28). No se observó diferencia en el porcentaje de SAMR entre hombres y mujeres y las resistencias aumentan a medida que se incrementa la edad.

Respecto al porcentaje de resistencias por hospital en el Hospital encontramos valores entre el 20 y el 30% en todos ellos, excepto en el Hospital de Ferrol (con una tasa de resistencias muy baja, del 15%). En el hospital Comarcal del Barco de Valdeorras el porcentaje de resistencias a meticilina fue del 66% en relación al total ( $p < 0'0001$ ). Figura 2-1.

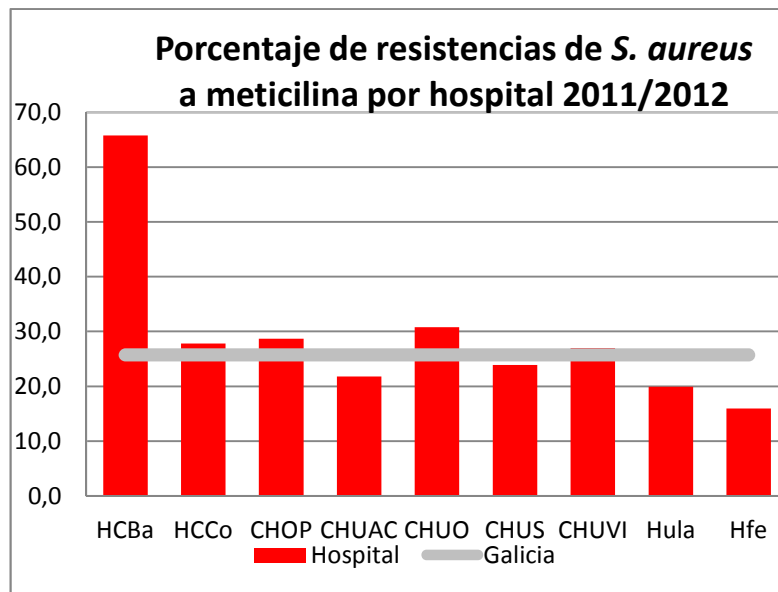


Figura 2-1. Sensibilidad de *S. aureus* a meticilina (SAMR) en el bienio 2011/2012 en Galicia

Se analizó la concordancia de la no sensibilidad de meticilina con otros antibióticos y el resultado se muestra en la tabla 2-2. El porcentaje de resistencias de meticilina con el resto de los antibióticos fue del 7% con gentamicina, del 23% con levofloxacino y del 0'6% con cotrimoxazol. Solo hubo una concordancia buena entre la resistencia de meticilina con levofloxacino ( $\kappa = 0'84$ ). El porcentaje de la resistencia a levofloxacino fue entre los SAMR fue del 87% y entre los SAMS del 13%.

Tabla 2-2. Concordancia de resistencia de meticilina a diferentes antimicrobianos, porcentaje de las sensibilidades combinadas.

A	B	nsA/nsB	seA/seB	N	Kappa
Meticilina	Gentamicina	7	72	1575	0'3
Meticilina	Levofloxacino	23	71	1559	0'84
Meticilina	Cotrimoxazol	0'6	74	1572	0'03

**nsA/nsB:** resistente a meticilina y a gentamicina o levofloxacino o cotrimoxazol.

**seA/seB:** sensible a meticilina y a gentamicina, levofloxacino o cotrimoxazol.

**Glucopéptidos: vancomicina.** Se dispone de datos sobre sensibilidad a vancomicina en 1574 de los aislamientos de *S. aureus*, y 1572 fueron sensibles. Hubo una cepa con sensibilidad intermedia en el hospital Lucus Augusti y una resistente en el CHUVI. Las dos cepas no sensibles fueron aisladas en pacientes mayores de 65 años.

**Aminoglucósidos: gentamicina.** De 7 aislamientos de *S. aureus*, no se dispone de datos de resistencia a gentamicina por lo cual los datos que se muestran a continuación hacen referencia a 1576 aislamientos. De los *S. aureus* notificados, el 8'8% era resistente a gentamicina. Los datos de sensibilidad por hospitales se presentan en la figura 2-2. En el CHUS; el porcentaje de resistencias fue del 24% y ese valor es significativo en relación al total ( $p < 0'0001$ ), 8'8%.

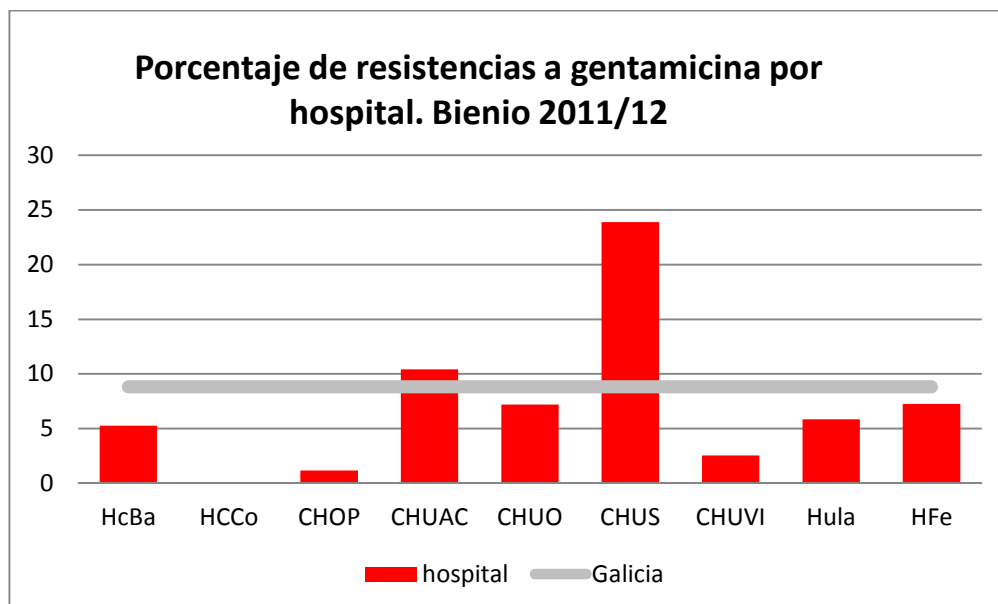


Figura 2-2. Sensibilidad de *S. aureus* a gentamicina en el bienio 2011/2012 en Galicia, por hospital.

No existen diferencias significativas ni respecto al sexo ni a la edad.

Se estudió la concordancia de las resistencias entre gentamicina y meticilina y la resistencia conjunta es de un 7% (IC95% 5'65-8'2) con concordancia débil ( $\kappa=0'30$ ).

**Quinolonas: levofloxacin.** Se analizaron las resistencias de levofloxacin en 1559 aislamientos y presentaron una resistencia del 27%. Salvo en los grupos de edad que abarcan de 15 a 64 años, en el resto hubo diferencias significativas en relación al total. No hubo diferencias en relación al sexo.

Respecto a los hospitales en el Hospital Comarcal de O Barco, hubo un 66% de resistencias, lo cual es significativo en relación al total ( $p<0'0001$ ). Por otra parte en el Hospital Universitario Lucus Augusti de Lugo, las diferencias en relación al total tuvieron una significación estadística a la baja ( $p=0'01$ ).

Se estudió la concordancia de la resistencia conjunta de *S. aureus* a meticilina y a levofloxacin, de modo que el porcentaje de resistencias a ambas fue del 23% (IC95% 21-25) y el índice de concordancia es muy bueno, lo que hace que la resistencia a una de ella puede suponer resistencia a la otra,  $\kappa=0'84$ . Esto ya pasó en los años 2007/2010, en relación de la meticilina con el ciprofloxacino, que era la única quinolona vigilada, y el índice de concordancia entre meticilina y ciprofloxacino fue en el bienio 2007/08 igual que en este bienio 2011/12, muy bueno  $\kappa=0'84$ , y en 2009/10 bueno,  $\kappa=0'76$ .

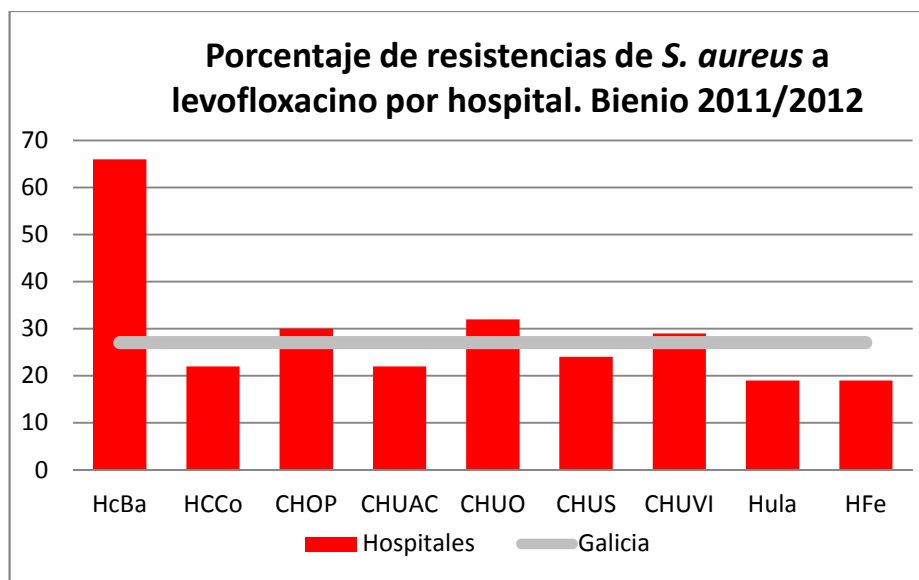


Figura 2-3. Resistencia de *S. aureus* a levofloxacin por hospital en el bienio 2011/12

**Cotrimoxazol.** Se realizó la sensibilidad de *S. aureus* a cotrimoxazol en 1572 cepas y el 0'8% fueron no sensibles. No hubo diferencias según la edad, ni el sexo. En el CHUAC hubo un exceso de resistencias que fue significativo en relación al resto, 4'5% ( $p<0'0001$ ).

Al analizar la sensibilidad dual con meticilina, tabla 2-2, muestra un grado de concordancia pobre ( $\kappa=0'03$ ), lo cual indica que es poco probable que la resistencia a uno de ellos infiera resistencia también al otro con el cual se buscaba correlación.

**Linezolid.** De los 1549 aislamientos de *S. aureus* con información de datos sobre linezolid, no hubo ningún aislamiento no sensible.

**Rifampicina.** Se testó la sensibilidad a rifampicina en 1496 cepas, de las cuales el 0'87% fueron resistentes, 0'92% en 2011 y 0'81% en 2012. La sensibilidad dual entre meticilina y rifampicina fue del 0'46% y la concordancia de esta asociación fue pobre.

**Resistencia en aislamientos SAMS.** El porcentaje de cepas sensibles a meticilina (SAMS) fue del 74% (n=1173). Las cepas sensibles a meticilina y gentamicina del 72% (IC95% 70-74'5), las de meticilina y levofloxacino del 71% (IC95% 68'6-73'2) y las de meticilina y cotrimoxazol del 74% (IC95% 72-76'3). La relación de las cepas sensibles a meticilina y a los otros antibióticos estudiados se muestra en la tabla 2-2.

**Comentario.** Antes de nada es preciso señalar que los datos de este estudio no permiten diferenciar los aislamientos de origen comunitario de los de origen institucional, sea este nosocomial o procedente de residencias de mayores o semejantes. Para evaluar la posición relativa de Galicia, se emplearon los datos del EARS-N del último informe correspondiente al año 2012. En este informe figura el análisis de la sensibilidad de *S. aureus* a meticilina, rifampicina, quinolonas y linezolid. Las cepas del EARS-N fueron aisladas en muestras de LCR y sangre, y los resultados se interpretan, mayoritariamente, con los criterios del CLSI.

**SAMR.** En 2012 el EARS-N recibió información de *S. aureus* procedentes de 30 países, 37495 cepas. De ellas, el 17'8% fueron resistentes a meticilina. Nosotros analizamos 1583 cepas durante el bienio 2011/12, y el porcentaje de resistencias fue del 26%. En Europa, existen grandes diferencias en esta resistencia en los distintos países, de modo que en el año 2012 hubo un país s con resistencia menor del 1% (Suecia) y otros con resistencia superior al 50%, Portugal y Rumanía. En este informe se reflejan los datos de España (tabla 2-3) donde las resistencias tienen un ligero descenso en el año 2011 con un repunte en el año 2012.

En Portugal el porcentaje de SAMR viene aumentando desde el 48% de 2007 al 55% de 2012 (tabla 2-3) y es el segundo más elevado en relación a los demás países emisores de datos al EARS-N.

En Galicia, en general tenemos datos similares a los del resto de España, aunque más o menos constantes. La elevada tasa de resistencias, superior al 20%, indica que haya que tomar medidas higiénicas de control y eliminación del estado de portadores. Esto afecta mayoritariamente a los hospitales y otros centros sociosanitarios como las residencias de mayores.

Tabla 2-3. *S. aureus* resistente a meticilina en el período 2007 a 2012 en Galicia y en el EARS-N Galicia y su comparación con los datos del EARS-N de España y Portugal.

SAMR	2007	2008	2009	2010	2011	2012
<b>España</b>	25 (IC95%, 23-28)	27 (IC95%, 24-29)	26 (IC95%, 24-28)	25 (IC95%, 23-27)	22 (IC95%, 20-24)	24 (IC95%, 22-26)
<b>Portugal</b>	48 (IC95%, 46-51)	53 (IC95%, 50-55)	49 (IC95%, 47-51)	52 (IC95%, 49-56)	55 (IC95%, 52-58)	54 (IC95%, 51-56)
<b>Galicia</b>	22 (IC95%, 19-25)	22 (IC95%, 19-28)	20 (IC95%, 17-23)	24 (IC95%, 21-27)	27 (IC95%,24-30)	24 (IC95%,21-27)

En esta serie, se alcanzó una resistencia del 66% durante 2011/2012 en el Hospital Comarcal de O Barco de Valdeorras en el cual, ya en el período que va desde 2007 a 2010, el porcentaje de resistencias fue del 57%. Cabe destacar los resultados de no sensibilidad a meticilina en el CHUO, dado que disminuyó desde el 42% en el bienio 2007/2008 hasta el 26% en el bienio 2009/2010 ( $p=0,006$ ), aunque en el bienio 2011/2012 volvió a incrementarse hasta el 30'8%.

**Levofloxacino.** Nosotros en el bienio 2011/12 mostramos los resultados referidos a levofloxacino, antibiótico que se introdujo este año para la vigilancia de las resistencias a antibióticos en las infecciones por *S. aureus*. En los datos globales del EARS-N del año 2012, de entre 23264 aislamientos emitidos, el 81% compartieron resistencias de SAMR y quinolonas y solamente el 6% mostraron resistencias a quinolonas entre los meticilínsensibles. En este estudio el 27% fueron no sensibles a fluoroquinolonas, aunque no se puede comparar la evolución de resistencias en relación al EARS-N debido a que en éste no analizan la resistencia en el tiempo. En este estudio la cifra de no sensibilidad conjunta a meticilina y levofloxacino fue del 23% y la cifra de meticilín sensible y resistencia a levofloxacino fue del 3'3% (Ver tabla 2-2). Esto se refleja en los resultados obtenidos en el Hospital Comarcal de O Barco de Valdeorras, donde el porcentaje de resistencias tanto a meticilina como a levofloxacino fue del 66%.

**Rifampicina.** El EARS-N en su documento del año 2012 se informa la no sensibilidad de *S. aureus* a rifampicina que es superior a la nuestra, 5'7%. El porcentaje de resistencia a rifampicina según el EARS-N fue 5'7% entre los MRSA y 0'6% entre los MSSA. En este estudio se incluyó la rifampicina como antimicrobiano a analizar por la concordancia que puede tener con metilicina, de modo que la no sensibilidad conjunta fue del 0'46%.

**Otros antimicrobianos estudiados.** Si bien la frecuencia de no sensibilidad es baja, una vez presente es mucho más probable que simultáneamente haya no sensibilidad a uno o más de los antimicrobianos estudiados.



## Capítulo 3

### Resistencia en *Escherichia coli* en Galicia durante 2011 y 2012

*Introducción. Mecanismos de resistencia. Resultados. Consideraciones terapéuticas*

#### Introducción

*Escherichia coli* es un miembro de la familia *Enterobacteriaceae*. Aunque el género *Escherichia* incluye 5 especies, *E. coli* es con diferencia el más común, así como la bacteria más frecuentemente aislada en el laboratorio de microbiología clínica.

*E. coli* puede diseminarse de persona a persona a través de la ruta fecal-oral, básicamente a través de comida y/o agua contaminada. Se encuentra formando parte de la microbiota normal del tubo digestivo. Aunque algunas cepas con factores de virulencia producen enteritis, la mayoría son oportunistas y causan infecciones extraintestinales: sepsis, infecciones urinarias, infecciones de heridas, meningitis neonatal, etc.

#### MECANISMOS DE RESISTENCIA

##### Beta-Lactámicos

Respecto a los antibióticos  $\beta$ -lactámicos, hay que destacar que actúan a nivel de la pared celular bacteriana. El mecanismo de resistencia más frecuente a estos antibióticos es la producción de  $\beta$ -lactamasas.

Las  **$\beta$ -lactamasas clásicas** (penicilinasas TEM-1, TEM-2, SHV-1), plasmídicas de clase A, son responsables de la resistencia a aminopenicilinas y carboxipenicilinas, estas enzimas son inhibidas por clavulánico, tazobactam y sulbactam, por lo que estas cepas serán sensibles a la asociación de penicilinas con inhibidores, cefalosporinas, aztreonam y carbapenemas. La hiperproducción de estas  $\beta$ -lactamasas afecta a cefalosporinas de 1G, 2G (no a cefoxitina) y también pueden verse afectadas la asociación de penicilina con inhibidores.

Las BLEE, o también denominadas  **$\beta$ -lactamasas de espectro extendido**, son enzimas de codificación mayoritariamente plasmídica y que inactivan esencialmente penicilinas y cefalosporinas. Mientras que los antibióticos de la familia cefamicinas (cefoxitina) y carbapenemas (imipenem, meropenem) no son hidrolizados por un enzima del tipo BLEE, las cefalosporinas cefotaxima, ceftazidima, ceftriaxona, cefpodoxima o cefepime y el monobactam aztreonam son hidrolizados en diferente grado en función del enzima BLEE considerado. Como una consecuencia, *E. coli* con un enzima BLEE debería catalogarse como resistente a todas las cefalosporinas de tercera y cuarta generación arriba mencionadas.

Las  **$\beta$ -lactamasas resistentes a inhibidores** (IRT) afectan a penicilinas y asociaciones con inhibidores, pero no afectan a cefalosporinas y carbapenemas. Se describen sobre todo en cepas de *E.coli* de origen urinario.

*E.coli* posee una  **$\beta$ -lactamasa cromosómica Amp-C** que normalmente se expresa a bajo nivel y no afecta a su sensibilidad, pero su hiperproducción confiere resistencia a penicilinas, cefalosporinas de 1G, 2G, asociaciones con inhibidores y cefalosporinas de 3G, y aztreonam (ambas dependen de la cantidad de enzima producida). El porcentaje de cepas que hiperexpresan esta enzima es inferior al 5% de los aislados clínicos.

Las  $\beta$ -lactamasas cromosómicas AmpC de otros bacilos gram negativos, tal y como *Enterobacter* spp., *Citrobacter freundii*, *Serratia* spp. etc., pueden vehiculizarse en plásmidos y pasar a *E.coli* enmascarando la presencia de una BLEE debido a su intrínseca actividad contra cefalosporinas, cefamicinas o aztreonam. Esto ocurre de manera mucho menos frecuente. Las  $\beta$ -lactamasas del tipo AmpC no hidrolizan cefepime, que permanecerá activo junto a los carbapenemas.

Las **carbapenemasas** inactivan carbapenemas, y confieren resistencia a los  $\beta$ -lactámicos excepto aztreonam en el caso de metalobetalactamasas, pero se aíslan con mucha menor frecuencia en cepas de *E.coli*.

Para finalizar es importante resaltar dos aspectos: a) los microorganismos que portan enzimas BLEE considerados clásicamente como de aislamiento hospitalario están emergiendo de manera clara en la comunidad; y b) la presencia de una BLEE en un *E. coli* obligaría a considerar a dicho microorganismo como resistente a todos los antibióticos  $\beta$ -lactámicos (aunque sus CMI o concentraciones mínimas inhibitorias estuvieran por debajo de los puntos de corte establecidos) con la excepción de los carbapenemas.

## **Quinolonas**

Respecto a los antibióticos quinolonas (ciprofloxacino), para ejercer su efecto citotóxico deben penetrar a través de la membrana bacteriana y alcanzar su diana celular, la DNA girasa o la topoisomerasa IV, e inducir la muerte de la célula. Por ello, los mecanismos de resistencia a las fluoroquinolonas incluyen: 1) mutaciones en los genes que codifican la DNA girasa y la topoisomerasa IV dando lugar a las QRDR, 2) alteraciones en la permeabilidad de la membrana que disminuyen la penetración intracelular del fármaco y 3) actividad de transportadores activos endógenos que provocan la expulsión de los antimicrobianos desde la membrana celular al medio exterior. Estos mecanismos de resistencia pueden manifestarse solos o en combinación, si bien parece que *in vivo* el aumento en el grado de resistencia a las quinolonas es producto de varios mecanismos simultáneos.

### **Aminoglucósidos**

Respecto a los aminoglucósidos (gentamicina, tobramicina y amikacina) que actúan a nivel del ribosoma, la resistencia a los mismos se produce mayoritariamente por enzimas modificadoras de aminoglucósidos- (adenil, fosfo y acetil-transferasas) codificados en plásmidos transmisibles, que cambian la estructura del antibiótico y lo inactivan.

### **Cotrimoxazol**

En relación al cotrimoxazol (trimetoprim-sulfametoxazol) se debe destacar que las sulfonamidas son análogos estructurales y antagonistas del PABA (ácido para amino benzoico) e impiden la utilización de este compuesto para la síntesis de ácido fólico. Este a su vez actúa en la síntesis de timina y purina. Esta acción se ejerce compitiendo por la acción de una enzima bacteriana responsable de la incorporación de PABA al ácido dihidropteroico, precursor del ácido fólico. Las células de los mamíferos requieren ácido fólico preformado ya que no pueden sintetizarlo y por lo tanto no son atacadas.

El efecto sinérgico de las sulfonamidas asociadas a trimetoprim se debe a la inhibición secuencial de esta vía metabólica. Los mecanismos de resistencia a esta combinación antibiótica están muy extendidos, tanto para gérmenes comunitarios como nosocomiales.

Los microorganismos desarrollan resistencia por mecanismos que pueden ser de naturaleza cromosómica o extracromosómica. Los de naturaleza cromosómica, a través de mutaciones que producen un cambio en las enzimas de lo que resulta una disminución de afinidad por las sulfamidas, o aumentando la producción de PABA lo que neutraliza la competencia de las sulfamidas; lo de naturaleza extracromosómica, por la producción de una enzima dihidropteroato sintetasa alterada, que es 1.000 veces menos sensible a la droga y es el principal mecanismo de resistencia a sulfonamidas.

## RESULTADOS

Se recogieron los datos de sensibilidad a ampicilina, amoxicilina-clavulánico, cefotaxima, gentamicina, amikacina, ciprofloxacino y cotrimoxazol. En los distintos hospitales la sensibilidad se estudió por microdilución mediante aparatos automatizados, en su mayoría W/A Siemens y Vitek2 de BioMérieux. En 3 hospitales utilizan Api 20E para la identificación a nivel de especie. La detección de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) se realizó en 7 hospitales con disco y con E test. Para la interpretación de los resultados se siguieron los criterios de CLSI vigentes en ese momento. En el bienio 2011/12 se estudiaron 4262 muestras, 18 de LCR y 4244 de sangre. El índice de masculinidad (IM: varones/mujeres) durante el período 2011 y 2012 fue de 1'13.

En la tabla 3-1 se muestra el número de aislamientos por hospital y en la tabla 3-2 por grupo de edad desde el primer período analizado (2007/08), comparándolos con el 2009, y con el actual (2011/12). Se decidió no incluir en el análisis las no sensibilidades de *E. coli* el año 2010, dado que en 2009 hubo un cambio en los puntos de corte referidos por CLSI. Los datos analizados en este documento corresponden al período 2011/2012 y los resultados se comparan con los de 2007, 2008 y 2009.

Tabla 3-1. *E. coli* por hospital y comparación con la evolución de los casos entre 2007 y 2012.

HOSPITAL	2007	2008	2009	2010	2011	2012
CHOP	211	207	223	284	251	287
CHUO	136	158	158	188	183	190
CHUAC	290	341	339	308	368	386
CHUS	281	315	335	329	406	426
HCCo	26	27	50	45	41	30
HFE	80	81	117	126	109	172
CHUVI	264	278	167	305	302	309
HCBa	35	43	45	21	37	49
HULA	275	288	295	337	347	369
<b>Total</b>	<b>1.598</b>	<b>1.738</b>	<b>1.729</b>	<b>1.943</b>	<b>2.044</b>	<b>2.218</b>

Tabla 3-2. *E. coli* por grupo de edad y comparación con la evolución de los casos entre 2007 y 2012.

EDAD	2007	2008	2009	2010	2011	2012
0 a 4 años	14	34	25	30	36	36
5 a 14 años	6	4	2	1	3	4
15 a 44 años	114	115	138	121	126	136
45 a 64 años	249	322	337	391	416	458
65 a 74 años	286	369	393	408	395	407
75 años&más	542	746	834	986	1.021	1120
Desconocida	387	148		6	47	57
<b>Total</b>	<b>1.598</b>	<b>1.738</b>	<b>1.729</b>	<b>1.943</b>	<b>2.044</b>	<b>2.218</b>

**Beta-lactámicos: ampicilina.**

En el bienio 2011/12, se analizaron 4081 cepas para ampicilina. La resistencia global fue del 61%. No se observaron diferencias significativas en los diferentes hospitales en relación al total. (figura 3-1), ni según la edad. Sí se observaron diferencias respecto al sexo, ( $\chi^2$  p<0'0001) con mayor resistencia en el sexo masculino. (64% vs 57%).

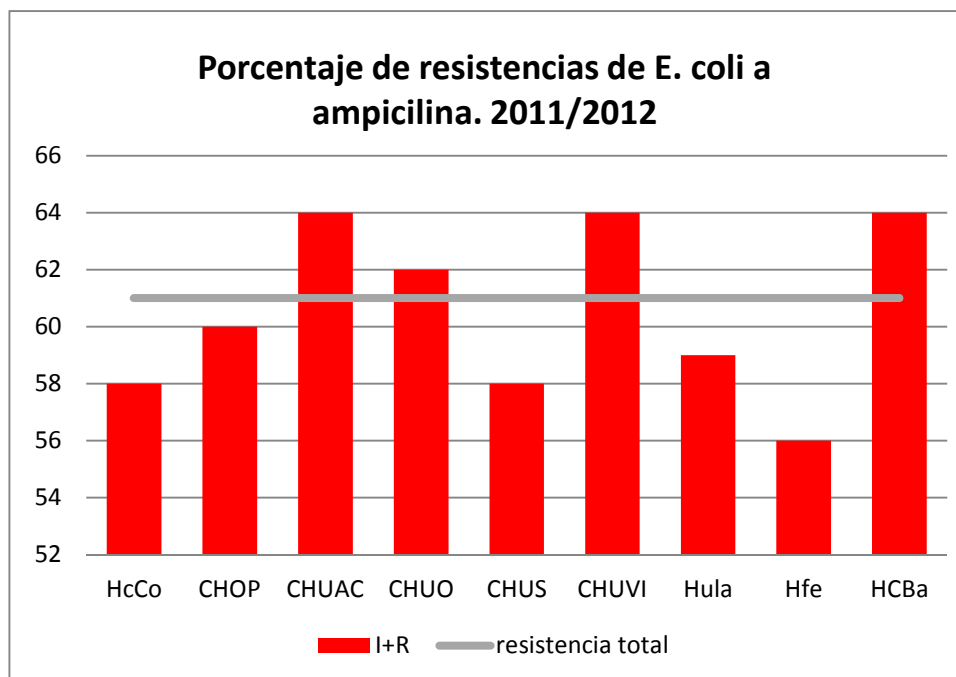


Figura 3-1. Porcentaje de cepas no sensibles a ampicilina por hospital. Bienio 2011/12

**Beta-lactámicos: amoxicilina con ácido clavulánico.**

Hay datos de sensibilidad en 4236 aislamientos 99'3%. El porcentaje de aislamientos no sensibles durante el bienio 2011/12 fue del 28%. No se observan diferencias significativas respecto al sexo. Según los grupos de edad existen estadísticas significativas en el grupo de 0 a 4 años, 15% (p= 0'02), en donde la proporción de resistencias es menor. En los hospitales hay exceso de resistencias en el CHUAC (35%, p<0'0001) y en del Barco de Valdeorras (35%, p=0'02). Por otra parte en el CHOP (19%, p< 0'0001) y en el hospital Arquitecto Marcide (22%, p=0'04) hubo una proporción menor de resistencias en relación al total. Figura 3-2.

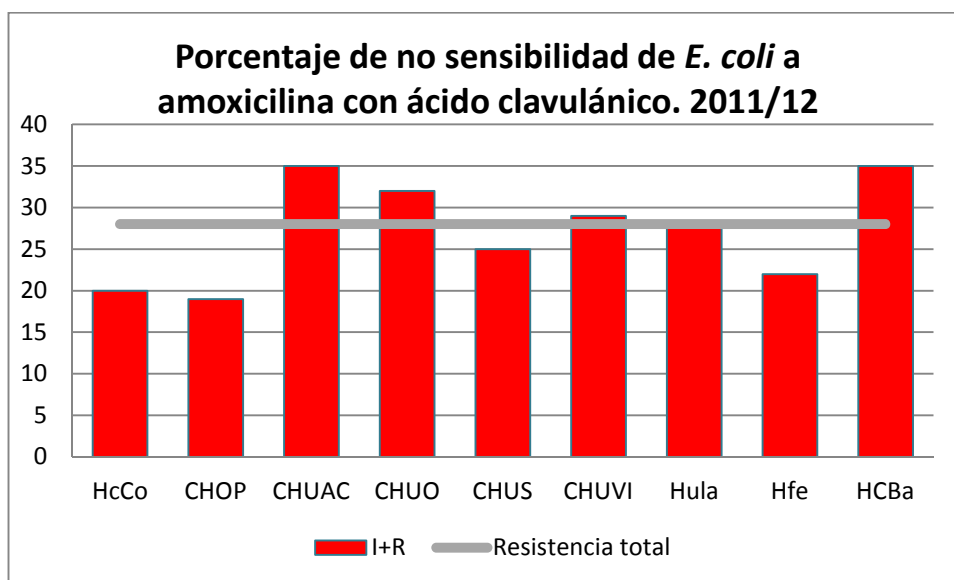


Figura 3-2. Porcentaje de no sensibilidad de *E. coli* a amoxicilina con clavulánico, por hospital. Bienio 2011/12.

Se estudió la no sensibilidad dual de amoxicilina-clavulánico con otros antibióticos, tabla 3-3.

Tabla 3-3. Sensibilidad dual de amoxicilina clavulánico durante el período del estudio.

AMOXICILINA-CLAVULÁNICO	Índice kappa	Concordancia
Ciprofloxacino	0'42	Moderada
Cotrimoxazol	0'32	Débil
Gentamicina	0'25	Débil
Amikacina	0'15	Pobre

**Betalactámicos: cefotaxima.**

Se analizaron las sensibilidades a cefotaxima en el 99% de las cepas y el 12% fueron no sensibles.

Por hospitales, cabe destacar la diferencia entre proporciones para el CHUS, que tuvo significación estadística (16%,  $p=0,03$ ), en el CHUAC (8%,  $p=0'003$ ) y el CHOP (8%,  $p=0'02$ ), en estos últimos la significación es por el bajo nivel de no sensibilidad. La probabilidad de que haya concordancia de resistencias entre todos los antibióticos estudiados y cefotaxima fue moderada con amoxicilina con clavulánico ( $kappa= 0'56$ ), débil con ciprofloxacino ( $kappa=0'27$ ) y pobre con el resto de los antibióticos estudiados. Figura 3-3.

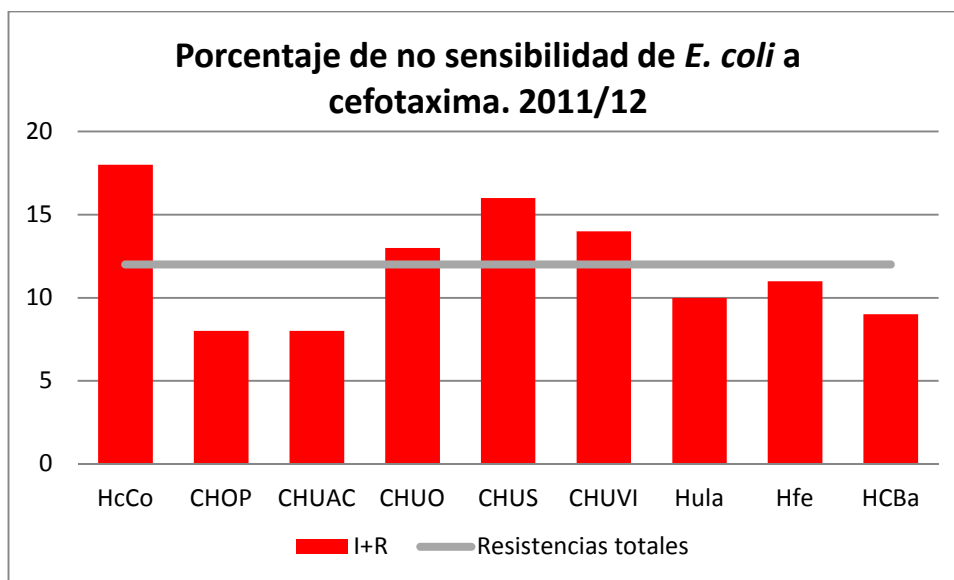


Figura 3-3. Sensibilidad de *E. coli* a cefotaxima en relación al hospital. Año 2011/12

**Aminoglucósidos: gentamicina.**

El 99% de las cepas de *E. coli* fueron testadas para gentamicina, y el porcentaje de resistencias fue del 16%. No se observan diferencias significativas por sexo ni por edad, aunque el porcentaje de resistencias aumenta a medida que se incrementa la edad.

En relación al hospital de procedencia de los datos, en el CHOP y en el CHUAC existieron diferencias significativas respecto al total, con no sensibilidad del (21%,  $p=0.0028$ ) en el CHOP y del (19.7%,  $p=0.02$ ) en el CHUAC. Por otra parte en el CHUO (11%,  $p=0.01$ ) y en el CHUS (13%,  $p=0.04$ ) las resistencias son significativamente más bajas que los datos globales. Figura 3-4.

La concordancia entre la no sensibilidad de *E. coli* a gentamicina con la de todos los antibióticos estudiados fue pobre o débil en todos los casos.

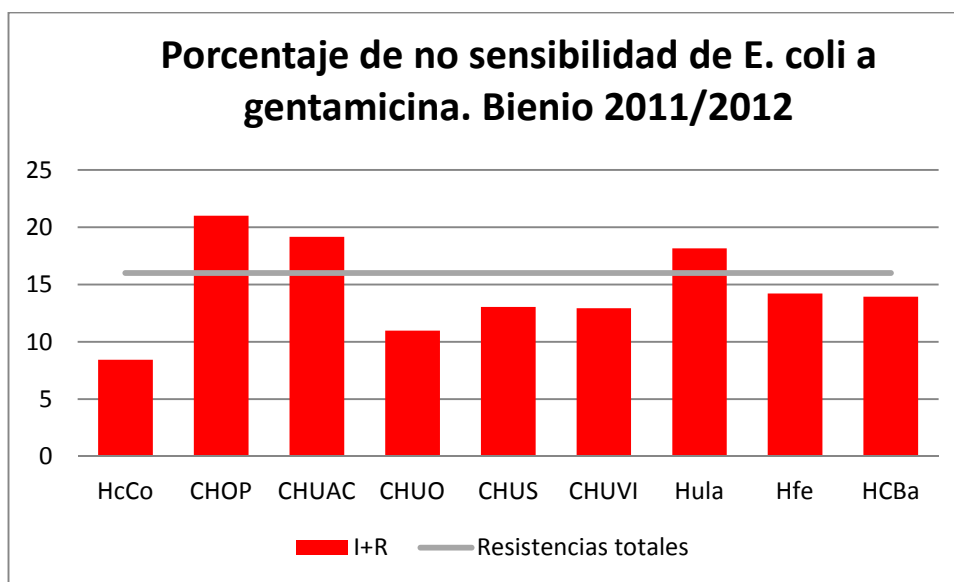


Figura 3-4. No sensibilidad de *E. coli* a gentamicina por hospital en el bienio 2011/12

**Aminoglucósidos: amikacina.**

En el 98% de las cepas, 4137, se testó amikacina. El porcentaje de resistencias fue del 3,3%. No se observa asociación de la no sensibilidad con el sexo ni con el origen de la muestra. En relación al hospital de procedencia de los datos, existe una mayor proporción de aislamientos no sensibles en el CHUO (6%) y en el CHOP (7%). En el hospital Arquitecto Marcide de Ferrol, destaca el bajo nivel de resistencias 0.7% ( $p=0.02$ ).

No hubo concordancia entre las resistencias de *E. coli* a amikacina con la de otros de los antibióticos estudiados, incluso con gentamicina.



**Quinolonas: ciprofloxacino.** Se dispone de datos de sensibilidad a ciprofloxacino en 4246 aislamientos de *E. coli* y de éstos el 34% son no sensibles.

Respecto al hospital de origen de las cepas, en el Hospital Comarcal O Barco el porcentaje de cepas no sensibles a ciprofloxacino alcanzó el 49% ( $p=0'0056$ ), en el CHUO 43% ( $p=0'0003$ ), en el CHUAC 40% ( $p=0'0006$ ) y en el CHOP 18% ( $p<0'0001$ ). Figura 3-5.

Según la edad, en los grupos de 0 a 4 años y de 15 a 44 años hubo diferencias significativas en relación al resto, pero el número de cepas resistentes es muy bajo, 12% ( $p=0'0001$ ) y 23% ( $p=0'0007$ ), respectivamente. En el primer grupo de edad la prescripción de quinolonas no está indicada. Las diferencias respecto al sexo fueron significativas ( $\chi^2 < 0'00001$ ), con mayor resistencia en el sexo masculino, (38% vs 30%).

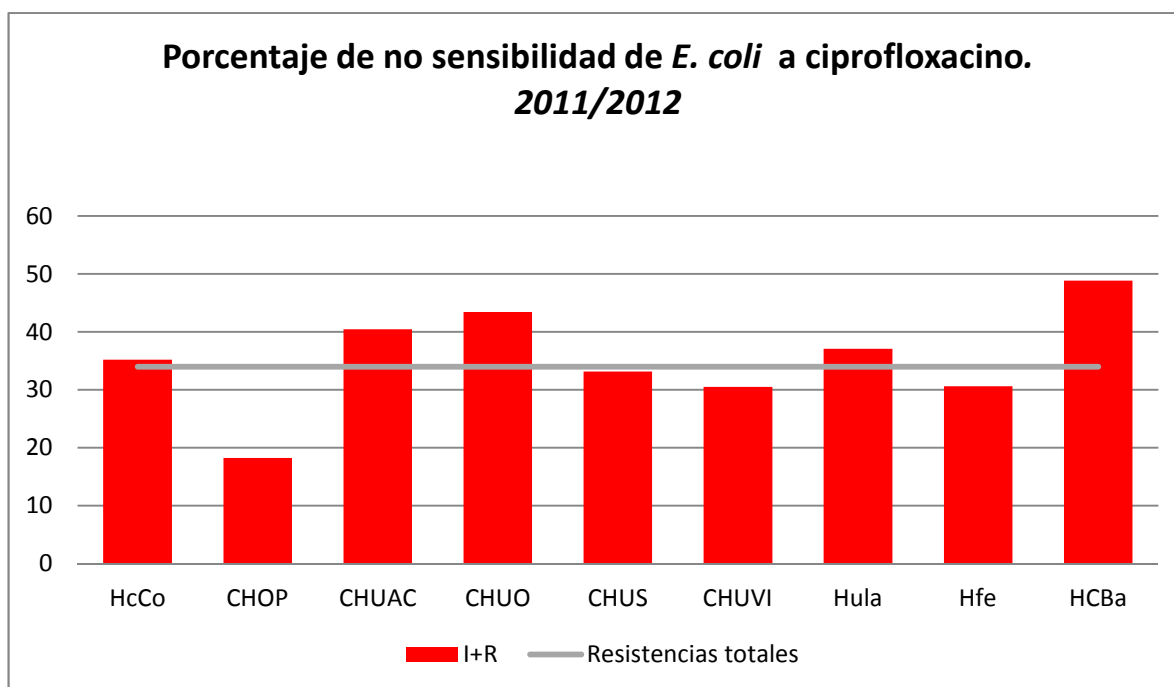


Figura 3-5. No sensibilidad de *E. coli* resistentes a ciprofloxacino por hospital. 2011/12

La concordancia de no sensibilidad entre ciprofloxacino con los otros antibióticos estudiados mostró concordancia moderada con amoxicilina con ácido clavulánico y con cotrimoxazol, ( $\kappa=0'42$  y  $0'45$ , respectivamente).

**Cotrimoxazol.** Los resultados que se muestran a continuación son de 4053 aislamientos, 95%.

En el bienio 2011/12, el 34% de los *E. coli* aislados eran no sensibles a cotrimoxazol. No existen diferencias significativas en relación con el grupo de edad ni con el sexo.

En relación al hospital de origen de las muestras, en el CHUAC y en el hospital Comarcal de O Barco, la proporción de cepas no sensibles fue del 40%, superior al total, y estas diferencias son

estadísticamente significativas ( $p=0'007$  y  $p=0'01$ , respectivamente). Por otra parte, en el CHOP el porcentaje de no sensibles fue del 29% ( $p=0'02$ ), cifra significativa por debajo del punto de corte. Respecto a la concordancia de no sensibilidad dual de cotrimoxazol y otros antibióticos del estudio, la concordancia fue moderada con ampicilina ( $kappa=0'41$ ) y ciprofloxacino ( $kappa=0'45$ ).

**No sensibilidad combinada.** En el trienio 2007 a 2009, se dispone de datos de sensibilidad de *E. coli* a los antibióticos estudiados en 4793 aislados y en bienio 2011 a 2012, los datos de sensibilidad corresponden a 4261 aislados. De éstos el 35% fueron sensibles a todos los antibióticos estudiados y el 2'3% tiene no sensibilidad cuádruple. De las combinaciones con posibles sensibilidades sobre los antibióticos del presente estudio, hay 69 variantes, y las más relacionadas en el EARS-N se muestran en la tabla 3-4.

### Comentario

Para evaluar la posición relativa de Galicia se emplearon los datos del EARS-N de 2012, que estudian las resistencias a aminopenicilinas, cefalosporinas de tercera generación, fluoroquinolonas y aminoglucósidos, que aquí equivalen a ampicilina, cefotaxima, ciprofloxacino y gentamicina. En el EARS-N este año también incluyen los carbapenemas. Como en este estudio, las cepas del EARS-N fueron aisladas en muestras de LCR y sangre, y los resultados se interpretan, mayoritariamente, con los criterios del CLSI, aunque como citamos previamente el EARS-N recomienda utilizar EUCAST. En este estudio no se diferenció el mecanismo de resistencias frente a cefotaxima analizando el total de resistencias presentado. La relación entre las resistencias simples y combinadas comparando ambos datos se muestran en la tabla 3-4.

Como se ve en dicha tabla, las mayores discrepancias entre Europa y Galicia en valores absolutos son: a) Una mayor frecuencia en Europa de cepas sensibles a todos los antimicrobianos estudiados; y b) una menor frecuencia en Galicia de cepas con no sensibilidad simple a ampicilina c) Una mayor no sensibilidad triple en Galicia d) Respecto a la no sensibilidad cuádruple, el porcentaje es inferior en Galicia que en Europa tomada en su conjunto.

**Amoxicilina con clavulánico.** Cabe destacar el incremento de las resistencias a este antibiótico durante el quinquenio, 2007 a 2012. En 2007 el 18% de los *E. coli* eran no sensibles a amoxicilina-clavulánico, en 2008 el 22%, en 2009 el 25%, y en 2011/2012 del 28%. Hay que destacar esta resistencia ya que es el antibiótico con mayor consumo en nuestra comunidad, ver apartado de aproximación al consumo de antibióticos en Galicia. No se puede comparar con los datos del EARS-N dado que no se incorpora ese antibiótico en su análisis.

## INFORME SOGAMIC SOBRE RESISTENCIAS A ANTIMICROBIANOS EN GALICIA 2011/2012

Tabla 3-4. Comparación de no sensibilidades simples o combinadas *E. coli* del trienio en Galicia desde 2007 a 2012. Datos del EARS-N de 2012.

SENSIBILIDAD COMBINADA	EARS-NET 2012	GALICIA 2007-2008	GALICIA 2009-2010	GALICIA 2011-2012
<b>Todos sensibles</b>	<b>41</b>	37,5	36	35,2
<b>No sensibilidad única</b>	<b>34,3</b>			
aminopenicilinas	31,7	28,7	24	24,6
fluoroquinolonas	2,4	3,6	3,4	3,2
aminoglucósidos	0,2	1,2	0,2	0,3
<b>No sensibilidad doble</b>	<b>12,3</b>			
aminopen + fluoroquinolonas	8,1	14,6	14	11,7
aminopen+cefalosp 3ª	2,4	1,8	2,1	1,8
aminopen + aminoglucósidos	1,5	1,9	1,8	2,6
fluoroquinolonas + aminoglucósidos	0,2	0,2	0,4	0,3
<b>No sensibilidad triple</b>	<b>7,5</b>			
aminopen + fluoroq + aminogluc	3,7	3	5,9	9,5
aminopen + fluoroq + cefalosp 3ª	3,3	2,3	7,6	6,5
aminopen + aminogluc + cefalosp 3ª	0,6	0,3	0,3	0,6
<b>No sensibilidad cuádruple</b>	<b>4,8</b>	3,1	2,2	2,2

**Fluoroquinolonas.** En la UE el porcentaje global de *E. coli* resistentes a quinolonas fue del 22'3% en el año 2012. Desde 2003 al 2012, el porcentaje de no sensibilidad aumentó en España del 21 al 34% y en Portugal entre el 26 y el 30 %. El porcentaje observado en Galicia es semejante al global de España y es de los mayores de los notificados por el EARS-N, siendo solamente superior en Chipre, Italia y Eslovaquia. La no sensibilidad es más evidente en el Hospital Comarcal de O Barco.

**Aminoglucósidos.** Aunque el porcentaje de no sensibilidad aumentó en Europa en los últimos años, en España pasó del 7% en 2003 al 16% en 2012; y en Portugal tuvo un repunte a partir del 2010, con valores semejantes a los de España. En Galicia, el porcentaje del trienio 2007/09 fue del 11% (IC 95% 9-12) y en 2011/2012 del 16%, igual al del resto del territorio español.

## APROXIMACIÓN AL CONSUMO DE ANTIBIÓTICOS EN GALICIA

En 2007 ESAC (European Surveillance of Antimicrobial Consumption) publicó una lista de 12 indicadores con los que evaluar la calidad del uso ambulatorio de antibióticos. Para cada indicador, el uso de antibióticos de un lugar y momento dados se evalúa por el cuartil (q) que ocupa de una distribución elaborada con los datos de 21 países europeos en 2004. Cuanto mayor el cuartil (de q1 a q4), peor calidad.

El uso se estimó a partir de recetas financiadas por el sistema público, y se calculó la dosis por mil habitantes día (DHD) anual de 2007 a 2012 (anexo A-5). Los indicadores, que hacen referencia sólo a antibióticos de uso sistémico (J01, clasificación ATC/DDD), se expresan en DHD (Dosis diaria definida por mil habitantes y por día) o porcentaje de DHD total. En DHD: el uso total, el de penicilinas, el de cefalosporinas, el de macrólidos-lincosamidas-estreptograminas (MLS) y el de quinolonas; en porcentaje: el uso de penicilinas sensibles a betalactamasas, el de combinaciones de penicilinas, el de cefalosporinas de 3ª y 4ª generación, el de fluoroquinolonas. Un indicador se expresa como cociente de PECEMA de amplio espectro *versus* de espectro reducido (penicilinas, cefalosporinas y macrólidos); y dos estudian la variación estacional, uno del uso total y el otro del uso de quinolonas. (Anexo A-5).

El consumo global y el de cefalosporinas se mantuvieron en q3 en los tres años de seguimiento. El uso de MALIES se mantuvo en q2 durante el período de seguimiento 2009 a 2011. Los indicadores de variación estacional son los mostraron valores más positivos, pero inestables. La variación estacional del uso global se ubicó en q1 durante 2009 y subió a q2 en 2010 y 2011.

La calidad del uso ambulatorio de antibióticos en Galicia es mejorable. Eso sugiere su posición en la mayor parte de los indicadores y el carácter empírico de los estándares. El gran envejecimiento de la población gallega, que no se tiene cuenta en el cálculo de los indicadores, subestima la calidad de uso, mientras la no inclusión de recetas privadas (aproximadamente el 9% en 2007), la sobrestima. La facilidad de cálculo y claridad comunicativa de estos indicadores superan los problemas conceptuales que plantean, y los hacen útiles para evaluar el resultado de las intervenciones dirigidas a mejorar la calidad del uso ambulatorio de antibióticos.

## Anexos

### **Tabla A-1:**

Porcentaje de no sensibilidad de *S. pneumoniae* de 2007 a 2012, por hospital y años, según los criterios antiguos del CLSI.

### **Tabla A-2:**

Porcentaje de no sensibilidad de *S. aureus* durante 2007 a 2012, por hospital.

### **Tabla A-3:**

Porcentaje de no sensibilidad de *E. coli* durante 2007 a 2012, por hospital.

### **GRÁFICO A-4.**

Uso de antibióticos en Galicia. Prescripción ambulatoria

### **Tabla A-5:**

Parámetros de calidad del consumo de antibióticos en Galicia.

**Tabla A-1. Porcentaje de no sensibilidad de *S. pneumoniae* durante 2007 a 2012, por hospital, según los criterios antiguos del CLSI**

Penicilina Criterios Antiguos	2007	2008	2009	2010	2011	2012
<b>Hospital</b>						
CHOP	23	21	11	21	23	8
CHUO	20	6	29	25	17	27
CHUAC	23	26	21	20	23	22
CHUS	13	6	17	8	20	10
HCCo	25	27			50	50
HFE			45	43		5
CHUVI	23	26	5	15	26	16
HCBa	19	12	31	21	14	40
HULA	21	21	25	16	10	35
<b>Monforte</b>					0	0
POVISA					50	11
<b>Galicia</b>	<b>18</b>	<b>18</b>	<b>21</b>	<b>18</b>	<b>22</b>	<b>18</b>

Eritromicina	2007/2008	2009/2010	2011/2012	Cefotaxima	2007/2008	2009/2010	2011/2012
<b>Hospital</b>							
CHOP	19	23	29	CHOP	4	0	
CHUO	42	14	28	CHUO	0	0	0'2
CHUAC	27	30	29	CHUAC	8	4	1'1
CHUS	28	23	20	CHUS	5	5	0
HCCo	27	12	25	HCCo	0	0	0
HFE	36	12	12	HFE	9	13	0
CHUVI	18	23	23	CHUVI	0	0	0
HCBa	18	25	17	HCBa	3	10	0
HULA	21	29	30	HULA	2	0	0
<b>Monforte</b>			0	<b>Monforte</b>			0
<b>Galicia</b>	<b>23</b>	<b>24</b>	<b>25</b>	<b>Galicia</b>	<b>4</b>	<b>4</b>	<b>0'4</b>

Levofloxacino	2007/2008	2009/2010	2011/2012	Penicilina Criterios Nuevos	2007/2008	2009/2010	2011/2012
<b>Hospital</b>				<b>Hospital</b>			
CHOP	2	1	0	CHOP	0'14		0'01
CHUO	8	0	3'4	CHUO			
CHUAC	3	0	0	CHUAC	0'14	0'3	
CHUS	1	3	0	CHUS	0'14		
HCCo	0	8	0	HCCo			
HFE	0	0	0	HFE		0,15	
CHUVI	3	0	1'1	CHUVI	0'28	1'1	0'01
HCBa	0	0	0	HCBa			
HULA	4	0	0	HULA			
<b>Monforte</b>			50*	<b>Monforte</b>			
POVISA			0	POVISA			
<b>Galicia</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>0'6</b>	<b>Galicia</b>			

• En Monforte tamaño muestral n=2, 1 sensible y 1 resistente

**Tabla A-2. Porcentaje de no sensibilidad de *S. aureus* durante 2007 a 2012, por hospital**

Ciprofloxacino	2007/2008	2009/2010	2011/2012	Gentamicina	2007/2008	2009/2010	2011/2012
<b>Hospital</b>				<b>Hospital</b>			
CHOP	0	16	30	CHOP	3	6,5	1
CHUO	43	30	32	CHUO	9	5	7
CHUAC	22	21	22	CHUAC	7	7,4	10
CHUS	26	29	24	CHUS	3	2	24
HCCo	17	27	22	HCCo	0	0	0
HFE	20	19	19	HFE	16	7	7
CHUVI	28	32	29	CHUVI	3	6	7
HCBa	56	75	66	HCBa	0	4	2'5
HULA	23	23	19	HULA	6	7	5
<b>Cotrimoxazol</b>	<b>2007/2008</b>	<b>2009/2010</b>	<b>2011/2012</b>	<b>Vancomicina</b>	<b>2007/2008</b>	<b>2009/2010</b>	<b>2011/2012</b>
<b>Hospital</b>				<b>Hospital</b>			
CHOP	0	2	0	CHOP	0	0	0
CHUO	3	1	0	CHUO	0	0	0
CHUAC	2	2	4'7	CHUAC	0	0	0
CHUS	1	0	0'3	CHUS	0	0	0
HCCo	0	0	0	HCCo	0	0	0
HFE	0	2	0	HFE	0	0	0
CHUVI	3	0	0'3	CHUVI	2 I (GISA)	0	0'3*
HCBa	2	0	0	HCBa	0	0	0
HULA	3	0	0'3	HULA	0	0	0'3**
<b>Meticilina</b>	<b>2007/2008</b>	<b>2009/2010</b>	<b>2011/2012</b>	<b>Linezolid</b>	<b>2007/2008</b>	<b>2009/2010</b>	<b>2011/2012</b>
<b>Hospital</b>				<b>Hospital</b>			
CHOP	20	13	29	CHOP	0	0	0
CHUO	42	26	31	CHUO	0	0	0
CHUAC	20	18	22	CHUAC	0	0	0
CHUS	22	24	24	CHUS	0	0	0
HCCo	17	27	28	HCCo	0	0	0
HFE	12	9	16	HFE	0	0	0
CHUVI	16	27	27	CHUVI	1	0	0
HCBa	57	57	66	HCBa	0	0	0
HXLU	19	19	20	HXLU	0	0	0

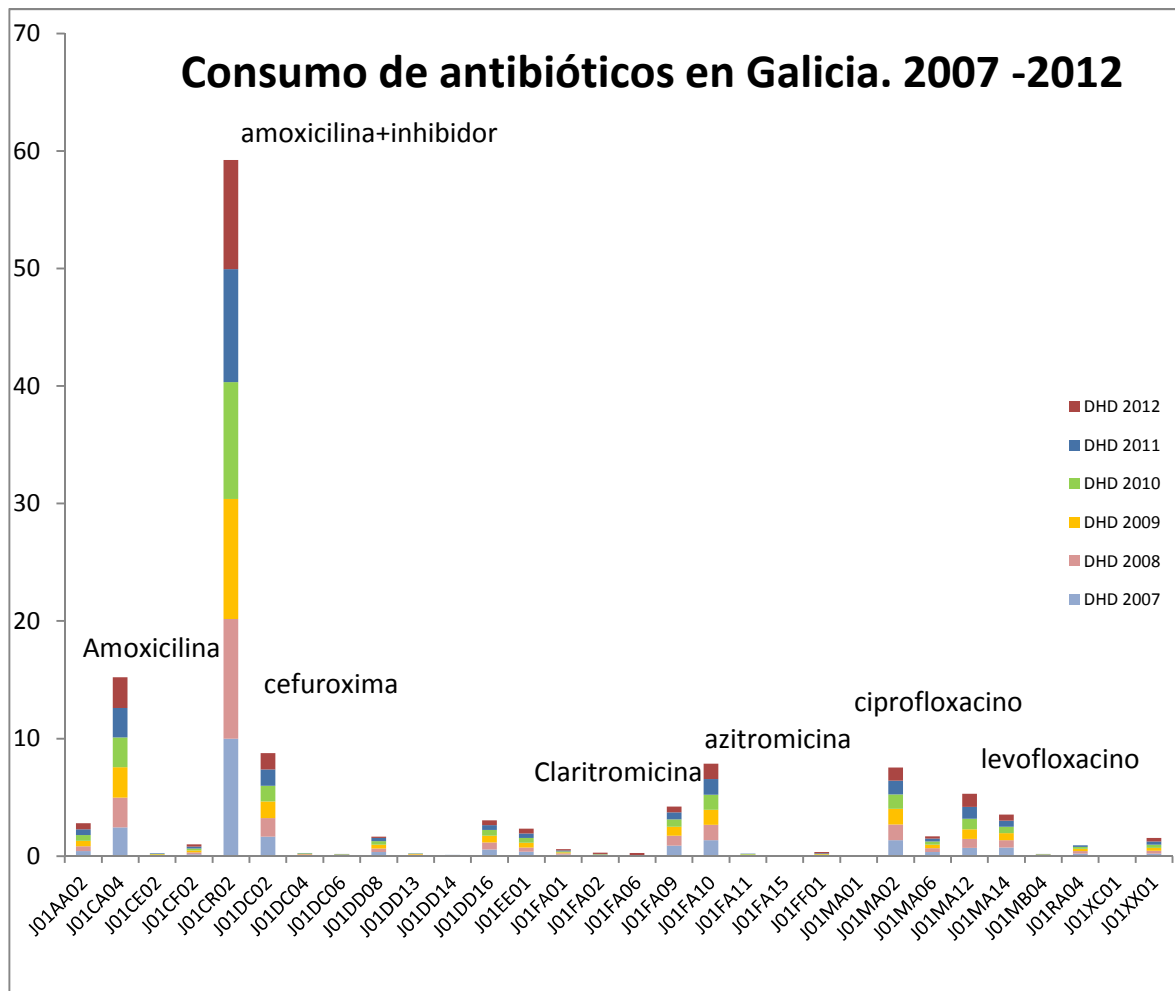
\*S. aureus vancomicin resistente \*\*S. aureus vancomicin intermedio

**Tabla A-3. Porcentaje de no sensibilidad de *E. coli* durante 2007 a 2012, por hospital**

Ciprofloxacino	2007/2008	2009/2010	2011/2012	Gentamicina	2007/2008	2009/2010	2011/2012
Hospital				Hospital			
CHOP	28	32	18	CHOP	12	9	21
CHUO	36	46	43	CHUO	10	13	11
CHUAC	29	35	40	CHUAC	10	12	19
CHUS	25	28	43	CHUS	10	9	13
HCCo	26	39	35	HCCo	13	8	8
HFE	37	32	31	HFE	4	9	14
CHUVI	26	35	30	CHUVI	16	14	13
HCBa	19	29	49	HCBa	9	5	14
HULA	29	32	37	HULA	9	14	14
Cotrimoxazol	2007/2008	2009/2010	2011/2012	Amikacina	2007/2008	2009/2010	2011/2012
Hospital				Hospital			
CHOP	33	35	29	CHOP	3	4	7
CHUO	31	39	35	CHUO	2	6	6
CHUAC	31	35	40	CHUAC	1	0	2
CHUS	25	28	32	CHUS	0	1	4
HCCo	21	23	24	HCCo	0	6	4
HFE	27	15	27	HFE	3	2	1
CHUVI	28	29	32	CHUVI	1	1	2
HCBa	19	26	40	HCBa	0	0	4
HULA	32	32	37	HULA	1	1	2
Ampicilina	2007/2008	2009/2010	2011/2012	Amoxicilina-clavulánico	2007/2008	2009/2010	2011/2012
Hospital				Hospital			
CHOP	55	57	60	CHOP	8	24	19
CHUO	61	66	62	CHUO	29	37	32
CHUAC	59	68	64	CHUAC	25	32	35
CHUS	55	59	58	CHUS	17	22	25
HCCo	62	51	58	HCCo	30	18	20
HFE	61	56	56	HFE	14	23	22
CHUVI	55	63	64	CHUVI	10	33	29
HCBa	68	52	64	HCBa	31	23	35
HULA	59	57	59	HULA	20	22	28
Cefotaxima	2007/2008	2009/2010	2011/2012				
Hospital							
CHOP	10	14	8				
CHUO	8	18	13				
CHUAC	8	11	8				
CHUS	10	10	16				
HCCo	6	9	18				
HFE	4	12	11				
CHUVI	8	13	14				
HCBa	14	14	9				
HXLU	9	10	10				



**GRÁFICO A-4. Uso de antibióticos en Galicia. Prescripción ambulatoria**



**TABLA A-5. Parámetros de calidad del uso de antibióticos en Galicia**

Valores indicadores ESAC 2012 y cuartiles 2009 a 2011	2012	2009	2010	2011
Consumo de antibacterianos de uso sistémico (J01) expresado en DHD	20'88	3	3	3
Consumo de penicilinas (J01C) expresado en DHD	12'14	4	4	4
Consumo de cefalosporinas (J01D) expresado en DHD	2'07	3	3	3
Consumo de MALIES (J01F) expresado en DHD	2'03	2	2	2
Consumo de quinolonas (J01M) expresado en DHD	2'95	4	4	4
Consumo de penicilinas sensibles a $\beta$ -lactamasa (J01CE) como % [a]	0'26	4	4	4
Consumo de combinaciones de penicilinas (J01CR) como % [a]	44'55	4*	4*	4*
Consumo de cefalosporinas de 3ª e 4ª xeración (J01DD+DE) como % [a]	3'05	4	4	4
Consumo de fluoroquinolonas (J01MA) como % [a]	14'03	4*	4*	4*
Consumo de PECEMA de amplo espectro / de espectro reducido [b]	90'23	4*	4*	4*
Variación estacional do consumo de antibacterianos sistémicos (J01) [c]	23'12	1	2	2
Variación estacional do consumo de quinolonas (J01M) [c]	28'72	4	4	4*
<p>MALIES: Macrólidos, lincosamidas y estreptograminas.                      PECEMA: Penicilinas, cefalosporinas y macrólidos.                      [a] “%” hay referencia al consumo total de antibióticos de uso sistémico (J01) en DHD.                      [b] Cociente entre (J01[CR+DC+DD+(F-FA01)]) e [J01(CE+DB+FA01)]                      [c] La variación estacional se calcula como el cociente entre los trimestres fríos (octubre-diciembre y enero-marzo) y los calurosos (julio-septiembre y abril-junio), de un período de 1 año que comienza en julio y termina en el mes de junio del año siguiente: <math>DDD(\text{fríos})/DDD(\text{calurosos})-1 \times 100</math>.                      (*): Exceden el valor superior de la distribución de valores de 2004.</p>				