

INFORME SOGAMIC SOBRE RESISTENCIAS A ANTIMICROBIANOS EN GALICIA AÑOS 2013 y 2014

SOGAMIC
Sociedad Gallega de Microbiología



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

Ana de Malet Pintos. Hospital Comarcal O Barco
Elisabeth Prieto Rodríguez. Hospital da Costa de Burela
Fernando García Garrote. Hospital Universitario *Lucus Augusti*
Francisco José Vasallo Vidal. Complejo Hospitalario Universitario de Vigo
Gema Barbeito Castiñeiras. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago
Irene Rodríguez Conde. POVISA
Lucía Martínez Lamas. Complejo Hospitalario Universitario de Vigo
M^a Ángeles Pallarés González. Complejo Hospitalario de Pontevedra
M^a Begoña Fernández Pérez. Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña
M^a Fernanda Peña Rodríguez. Hospital Arquitecto Marcide de Ferrol
M^a Isabel Paz Vidal. Complejo Hospitalario Universitario de Ourense
M.^a de los Ángeles Gómez Rial. 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. Pedro Miguel Juíz González. Hospital Arquitecto Marcide de Ferrol.

Staphylococcus aureus. M^a Ángeles Pallarés González. Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra.

Escherichia coli. M^a Begoña Fernández Pérez. C.H.U de A Coruña.

Pseudomonas aeruginosa. M^a Isabel Paz Vidal. C.H.U de Ourense. M.^a de los Ángeles Gómez Rial. Hospital Comarcal de O Barco.

Klebsiella pneumoniae. M^a Begoña Fernández Pérez. C.H.U. de A Coruña

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

Coordinación: Isabel Losada Castillo. Dirección Xeral de Saúde Pública.

Índice

Glosario

Resumen

Introducción

Capítulo 1: Resistencias en *Streptococcus pneumoniae* en Galicia durante 2013 y 2014.
Introducción. Mecanismos de resistencia. Resultados. Comentarios

Capítulo 2: Resistencias en *Staphylococcus aureus* en Galicia durante 2013 y 2014.
Introducción. Mecanismos de resistencia. Resultados.

Capítulo 3: Resistencias en *Pseudomonas aeruginosa* en Galicia durante 2013 y 2014.
Introducción. Mecanismos de resistencia. Resultados.

Capítulo 4: Resistencias en *Klebsiella pneumoniae* en Galicia durante 2013 y 2014.
Introducción. Mecanismos de resistencia. Resultados.

Capítulo 5: Resistencias en *Escherichia coli* en Galicia durante 2013 y 2014.
Introducción. Mecanismos de resistencia. Resultados.

Apéndice: Aproximación al consumo de antimicrobianos en la comunidad durante 2013 y 2014

Anexos:

Anexo 1:

Porcentaje de no sensibilidad de *S. aureus* durante 2007 a 2014, por hospital, sexo y grupo de edad.

Casos/100.000 habitantes de las infecciones por *S. aureus* 2007 a 2014.

Anexo 2:

Porcentaje de no sensibilidad de *P. aeruginosa* durante 2013 a 2014, por hospital, sexo y grupo de edad.

Casos/100.000 habitantes de las infecciones por *P. aeruginosa* 2013 a 2014.

Anexo 3:

Porcentaje de no sensibilidad de *K. pneumoniae* durante 2013 a 2014, por hospital, sexo y grupo de edad.

Casos/100.000 habitantes de las infecciones por *K. pneumoniae* 2013 a 2014.

Anexo 4:

Porcentaje de no sensibilidad de *E. coli* durante 2007 a 2014, por hospital, sexo y grupo de edad.

Casos/100.000 habitantes de las infecciones por *E. coli* 2007 a 2014.

Sensibilidad única y combinada de *E. coli* a antibióticos. Años 2007 a 2014.

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.

SAMR: *Staphylococcus aureus* meticilin-resistente.

BLEE: Betalactamasas de espectro extendido.

Hospitales:

CHOP: Complejo Hospitalario Universitario 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*

POVISA

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 no sensibilidades 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 no sensibilidades a antimicrobianos en Galicia durante los años 2013 y 2014. Se estudiaron los episodios de enfermedad invasora debidos a *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli*. En el estudio participaron los laboratorios de microbiología, 8 de 10 hospitales del Sergas más POVISA, los dos hospitales de los que falta la información son comarcales, por lo cual la muestra es representativa de más del 90% de la población gallega.

De los años 2013 y 2014 se estudiaron 427 aislamientos de *S. pneumoniae*, 1.416 de *S. aureus*, 357 episodios de *P. aeruginosa*, 583 episodios de *K. pneumoniae* y 4.693 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. En todos los microorganismos estudiados los aislamientos son superiores en hombres que en mujeres.

En el último bienio se incluyeron nuevos microorganismos (*P. aeruginosa* y *K. pneumoniae*) así como nuevos antibióticos a estudiar en los microorganismos con estudio histórico. Los antibióticos estudiados en el bienio 2013/2014 fueron los siguientes:

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

S. aureus: meticilina, vancomicina, gentamicina, ciprofloxacino/levofloxacino, cotrimoxazol, rifampicina, linezolid, eritromicina y daptomicina

E.coli: ampicilina, amoxicilina/ácido clavulánico, ceftazidima, cefotaxima, ciprofloxacino, ertapenem, imipenem, amikacina, gentamicina, tobramicina, y cotrimoxazol.

P. aeruginosa: amikacina, ceftazidima, cefotaxima, cefepime, ciprofloxacino, gentamicina, tobramicina, imipenem, meropenem, piperacilina/tazobactan, y colistina.

K. pneumoniae: ampicilina, amoxicilina-clavulánico, cefotaxima, ceftazidima, cefepime, ertapenem, imipenem, gentamicina, amikacina, tobramicina, 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	$\leq 0,06$	$\geq 0,12$		$\leq 0,06$	$\geq 0,12$	
Parenteral meníngea no	$\leq 0,06$	≥ 2	0,12-1	≤ 2	≥ 8	4
Oral (V)				$\leq 0,06$	≥ 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*, *P. aeruginosa* y *K. pneumoniae*, con mayor incertidumbre con *E coli*.

Durante los años 2013/2014 en el hospital de referencia para toda Galicia, Hospital Arquitecto Marcide de Ferrol, se serotiparon 427 cepas en LCR y sangre, cuyos resultados se muestran en el capítulo correspondiente a neumococo. En la tabla R-2 se muestra no sensibilidad de *S. pneumoniae* a penicilina según los criterios actuales de CLSI. Se aprecia un aumento relativo de

INFORME SOGAMIC SOBRE RESISTENCIAS A ANTIMICROBIANOS EN GALICIA 2013/2014

la no sensibilidad a penicilina a partir de 2014, debida al cambio de serotipos circulantes a causa de la vacunación con la VNC-13, aumentando el peso relativo de serotipos no sensible como el

19A.

En la tabla R-2 se muestra no sensibilidad de *S. pneumoniae* a penicilina según los criterios actuales de CLSI.

Tabla R-2. Porcentajes de 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	2013	2014
Penicilina	3	2	4	2	0	0,7	0,4	2,0

El resumen del resultado de las sensibilidades de los diferentes microorganismos estudiados durante todo el período entre 2007 y 2014 se muestra en la tabla R-3.

Respecto al apéndice, se observa que en el consumo de antibióticos en el período 2007-2014, el máximo consumo es a base de amoxicilina con ácido clavulánico que va en aumento, lo cual se refleja en el incremento de las no sensible a este antibiótico para *E. coli* desde un 20% en 2007/2008 a 30% en 2013/2014.

INFORME SOGAMIC SOBRE RESISTENCIAS A ANTIMICROBIANOS EN GALICIA 2013/2014

Tabla R-3. Resumen de no sensibilidad de *S. pneumoniae* y *E. coli* en porcentajes y/o nº de cepas no sensible a antibióticos estudiados.(I+R).

<i>S. pneumoniae</i>	2007/2008	2009/2010	2011/2012	2013/2014
Penicilina *	18	19	19	24
Eritromicina	23	24	25	26
Levofloxacino	2	1	0'6	1
Cefotaxima	4	4	0'4	1
<i>E. coli</i>	2007/2008	2009/2010	2011/2012	2013/2014
Ampicilina	58	60	61	61
Amoxicilina clavulánico	20	27	28	30
Gentamicina	10	11	16	16
Tobramicina	-	-	-	20
Amikacina	1	2	3	4
Cefotaxima	9	12	12	13
Ciprofloxacino	29	34	34	35
Cotrimoxazol	29	32	34	31
Imipenem (n.º de cepas no porcentajes)	-	-	-	(2 cepas)
Ertapenem	-	-	-	0'3 (11 cepas)

Tabla R-3. Resumen de no sensibilidad de *S. aureus* en porcentajes y/o nº de cepas no sensible a antibióticos estudiados.(I+R).

<i>S. aureus</i>	2007/2008	2009/2010	2011/2012	2013/2014
Meticilina	22	22	26	22
Ciprofloxacino	25	25	-	23
Levofloxacino	-	-	27	23
Cotrimoxazol	1	1	1	1
Vancomicina (nº de cepas, no porcentaje)	2**	0	1 VISA** /1 VRSA***	0
Linezolid (n.º cepas, no porcentaje)	1	0	0	2 cepas
Rifampicina	-	-	1	1
Daptomicina (n.º cepas, no porcentaje)	-	-	-	1 cepa
Gentamicina	5	6	9	5

Resistencias a antimicrobianos en Galicia durante 2013 y 2014

INTRODUCCIÓN

Este estudio se centra en formas invasoras de las enfermedades producidas por *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* 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 2013 y/o 2014.

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.

Los datos notificados por cada uno de los centros participantes incluían: datos demográficos de cada paciente (sexo, edad), procedencia de los pacientes (hospitalizados, domicilios, urgencias y otros), tipo de muestra, y datos sobre los aislamientos y su sensibilidad a antimicrobianos (criterios de identificación y CMI). Dichos datos se incorporaron a una base común para todos los centros participantes. Los resultados discordantes y/o atípicos fueron verificados y modificados siempre que fue necesario. Se realizó un informe final sobre cada uno de los microorganismos del estudio, que se aprobó por consenso de todo el grupo de trabajo.

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. También es importante saber la procedencia de los pacientes. Hay el inconveniente de que los pacientes institucionalizados, que seguramente que son una porción importante, no

están reconocidos como tales, y en su defecto sus aislamientos se toman a veces como procedentes de atención domiciliaria. 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 DXSP) y Excel versión 2010. 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 no sensible se trató como un problema de concordancia, medida con Kappa, que se interpretó según los criterios de Altman¹, que se reproducen en la tabla I-1.

Las razones de proporciones se calcularon respecto al valor para el conjunto de Galicia.

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

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

Capítulo 1

Resistencias en *Streptococcus pneumoniae* en Galicia durante 2013 y 2014

Introducción. Mecanismos de resistencia. Resultados. Comentarios.

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 anesplenía 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 España, 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 ≤ 2 mg/L) y el 99% son sensibles a la cefotaxima (CMI ≤ 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 no sensible 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 no sensibilidad 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 no sensibilidad **MLS_B**, asociado a diferentes genes *erm*, es el que se presenta con más frecuencia en los aislamientos clínicos en España.

Se ha descrito un 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 μ g/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 no sensible.

Las **tetraciclinas, cloranfenicol y cotrimoxazol** son antibióticos actualmente poco empleados en

RESULTADOS

Durante los años 2013 y 2014 se estudiaron 427 cepas de *S. pneumoniae* (una por episodio), 385 en sangre, 42 en LCR. De éstas, 229 se aislaron en 2013 y 198 en 2014. En la tabla 1-1 se muestra el número de aislamientos por hospital y su evolución en el período 2007 a 2014. Se aprecia una tendencia a la disminución en los aislamientos en relación al período estudiado, 2007-2014, lo cual podría estar determinado por el efecto rebaño que produce la vacunación infantil, primero con la VNC-7 y después con la VNC-13.

En la figura 1-1, se aprecia la evolución de los aislamientos por hospital en cada uno de los años. El 60'1% de los aislamientos se obtuvieron de varones.

Tabla 1-1. Evolución de los aislamientos de *S. pneumoniae* por hospital durante los años 2007 a 2014.

HOSPITAL	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
CHOP	55	49	54	34	35	37	26	19
CHUO	11	17	21	20	18	11	17	20
CHUAC	75	94	68	67	53	41	36	41
CHUS	61	32	62	61	41	49	41	34
HCBa	4	8		4	7	5	5	5
HCCo	5	7	11	14	6	2	17	4
POVISA					8	9	6	6
HCMonf					2		1	3
HFE	18	22	22	13	12	21	13	14
CHUVI	91	64	39	39	39	55	46	27
HULA	46	54	55	51	29	37	21	25
Total	366	347	332	303	250	267	229	198

Beta-lactámicos: penicilina.

Según los criterios de interpretación de las sensibilidades de *S. pneumoniae* previos a 2009 (CLSI), en el bienio 2013/2014, el 23,8% de los aislamientos fueron no sensibles a penicilina, 18,7% con sensibilidad intermedia y 5'1% no sensible.

El porcentaje de aislamientos de neumococo no sensible a penicilina por hospital siguiendo criterios meníngeos $CMI > 0'06$ se muestran en la tabla 1-2.

INFORME SOGAMIC SOBRE RESISTENCIAS A ANTIMICROBIANOS EN GALICIA 2013/2014

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	2013	2014
CHOP	23	25	11	21	23	8	38'5	31'4
CHUO	20	6	29	25	22	27	23'5	35'0
CHUAC	23	26	21	20	23	22	30'4	17'1
CHUS	13	6	17	8	20	10	21'9	29'4
HCCo	67	43	45	43	33	50	29'4	0'0
HFE	23	27	5	15	0	5	15'4	28'6
CHUVI	9	9	31	21	26	16	17'4	15
HCBa	0	14			14	40	20'0	0'0
HULA	21	21	25	16	17	35	42'8	8'0
HCMonf	-	-	-	-	0	0	0'0	0'0
POVISA	-	-	-	-	50	11	33'3	33'3
TOTAL	18	18	21	18	22	18	24'8	21'2

Sin embargo, con los nuevos criterios CLSI, no meníngeos CMI>1, las cepas no sensibles durante el bienio fue solo del 1,2% (n=5). Tres cepas tuvieron una CMI=3, una CMI=4 y otra con CMI=12. Los hospitales de procedencia de los aislamientos fueron 3 CHUO, 1 CHUVI y 1 CHOP.

Beta-lactámicos: cefotaxima.

En el bienio 2013/2014, el 1,2 de los aislamientos de *S. pneumoniae* (n=5) fueron no sensibles, siguiendo criterios no meníngeos.

Macrólidos: eritromicina.

En el bienio 2011/2012, el 26% de los neumococos eran no sensibles a la eritromicina, y en el 2013/2014 el porcentaje se mantiene 26% con CMI>0'25.

Los porcentajes de aislamientos de neumococo no sensibles a eritromicina por hospital, se muestran en la tabla1-3.

Tabla 1-3. Porcentaje de no sensibilidad de *S. pneumoniae* a eritromicina en el período 2013/2014 por hospital.

Eritromicina I+R	2013	2014
CHOP	50'0	47'4
CHUO	23'5	35'0
CHUAC	33'3	22'0
CHUS	9'8	26'5
HCCo	5'9	25'0
HFE	15'3	21'4
CHUVI	17'4	29'6
HCBa	20'0	60'0
HULA	47'6	8'0
HCMonf	0'0	33'3
POVISA	33'3	33'3
TOTAL	24'9	27'2

Quinolonas: levofloxacino.

Solo se encontraron 4 cepas no sensibles, 0'9%. Los hospitales de origen de las cepas fueron CHUAC, Hospital da Costa Burela, Lucus Augusti y CHOU.

No sensibilidad doble a penicilina y eritromicina.

El porcentaje de cepas con no sensibilidad dual a penicilina y eritromicina es del 15%. Los resultados se muestran 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	S
I+R	15	8,9
S	11'0	65,1

Serotipado. Serotipos incluidos en la vacuna 13-valente.

En las cepas estudiadas se identificaron 42 serotipos diferentes y en éstos, 215 (50'3%) de las cepas pertenecen a serotipos incluidos en la vacuna 13-valente. Los serotipos más frecuentes fueron el 3 (16,4%), seguido del 19A (10'1%) y del 6C (6,8%).

Las cepas no susceptibles a penicilina y cefotaxima bajo criterio no meníngeo se correspondieron fundamentalmente con el serotipo 19A.

Utilizando criterios meníngeos, los serotipos con no sensibilidad (I+R) a penicilina fueron 19A (60'9%), 14 (19,6%), 23F (8'7%), 19F (4'3%), 6A (4'3%) y 4 (2'2%). En cuanto a cefotaxima, los serotipos más frecuentes fueron 19A y 4.

Respecto a eritromicina los serotipos más frecuentemente asociados con no sensibilidad fueron el 19A (74'5%), 19F (8'5%), 3 (4'2%), 18C (4'2%), 6A (4'2%) 14 (2'13%) y 7F (2'13%). El fenotipo de no sensibilidad a macrólidos fue el fenotipo M (13'9%) y MLS_B (86'1%).

Vancomicina. No se encontraron no sensible a vancomicina.

COMENTARIO.

Para evaluar la posición relativa de la no sensibilidad a penicilina y eritromicina en Galicia durante el bienio 2013/2014, 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 2014. En Galicia se emplearon criterios de CLSI, aunque en el EARS-N cada vez hay más países que emplean como criterios de puntos corte de EUCAST.

Se observa la evolución de no sensibilidad de neumococo a penicilina (tabla 1-4) y a eritromicina, (Tabla 1-5) comparando Galicia con el global de España y con Portugal, por ser país limítrofe con Galicia.

Beta-lactámicos: penicilina.

Se constata un gran incremento de no sensibilidad a penicilina en Galicia durante 2013 (7 puntos porcentuales) aunque con un descenso en el 2014.

La no sensibilidad en Galicia es inferior al global de España y más del doble de la de Portugal. Si la comparamos con el resto de países europeos que mandaron sus datos al EARS-N durante el año 2014, de 29 países participantes España estaba en el número 26, solo tenía con mayor no sensibilidad a Rumanía, Polonia y Malta.

Tabla 1-4. Porcentaje de *S. pneumoniae* no sensible a penicilina (I+R) por año y país. Datos del EARS-N de 2007 a 2014.

Penicilina	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Galicia	19	18	21	18	22	18	25	21
España	22	23	22	30	30	27	28	28
Portugal	16	18	18	15	10	8	8	10

Macrólidos: eritromicina.

La no sensibilidad de *S. pneumoniae* a la eritromicina en Europa durante el año 2014 fue muy variable, va desde 0% en Chipre a 48% en Rumanía. En la tabla 1-5 se muestra la evolución de no sensibilidad a eritromicina en Galicia, España y Portugal de 2007 a 2014. En Galicia el porcentaje de no sensible de neumococo a eritromicina, 27%, sería el sexto más alto de los países que enviaron datos al EARS-N.

Tabla 1-5. Porcentaje de cepas no sensibles a macrólidos en España, Galicia y Portugal en el período 2007 a 2014.

Eritromicina	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Galicia	20	25	23	25	28	22	25	27
España	18	22	19	27	25	26	26	20
Portugal	23	22	22	22	15	19	21	16

Capítulo 2

Resistencias en *Staphylococcus aureus* en Galicia durante 2013 y 2014

Introducción. Mecanismos de resistencia. Resultados.

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.

El aumento y la diseminación de aislamientos de *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina (SARM) es la causa más importante de morbimortalidad asociada a resistencia antibiótica no sólo en el medio hospitalario, sino también en otros centros de atención y cuidados sanitarios de todo el mundo, representando en la actualidad un importante problema terapéutico y de salud pública.

La capacidad que posee *S. aureus* para desarrollar resistencias, la aparición de SARM comunitario, las infecciones causadas por aislamientos de *S. aureus* con sensibilidad disminuida o con no sensibilidad a glucopéptidos y la variación en los patrones de resistencia a otros antibióticos son factores preocupantes en cuanto al control y tratamiento de la infección nosocomial causada por este microorganismo incrementando la estancia hospitalaria y los costes asociados.

MECANISMOS DE RESISTENCIA

Inhibidores de la síntesis de la pared celular.

Betalactámicos (penicilinas, cloxacilina, cefalosporinas y carbapenemas).

Los *S. aureus* productores de penicilinasas son resistentes a bencilpenicilinas, ampicilina y amoxicilina. Siendo activas amoxicilina-clavulánico, cloxacilina, cefalosporinas y carbapenemas.

La resistencia a **meticilina** demostrada *in vitro* empleando oxacilina o cefoxitina, es mediada por la presencia del gen *mecA* y su producto la proteína PBP'2a.

Glicopéptidos.

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 glicopéptidos 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 un concentración de vancomicina de 6 µg/ml. En estas cepas la difusión de la daptomicina podría verse comprometida. La no sensibilidad 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 no sensibilidad a glicopéptidos.

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 MLS_B, el cual puede ser constitutivo o inducible, en este caso el aislamiento es aparentemente sensible a clindamicina y no sensible a eritromicina. Este fenómeno es demostrable microbiológicamente empleando el método de aproximación con discos de antibióticos de eritromicina y clindamicina o mediante microdilución de 4µg/ml de eritromicina y 0,5µg/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.

Aminoglicósidos.

La actividad in vivo de los aminoglicósidos se supedita al sinergismo con betalactámicos y glicopéptidos (vancomicina y teicoplanina). La monoterapia con aminoglicósidos 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 aminoglicósidos 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 aminoglicósidos incluida la gentamicina.

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

Tetraciclinas.

La resistencia a éstas es mediada, esencialmente, por dos mecanismos. El primero de éstos está 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 no sensible, 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* resistente a meticilina. La no sensibilidad al mismo es mediada por mutaciones en el gen cromosómico *fusA* que codifica el factor de elongación G (EFG) 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.

Cloramfenicol.

La resistencia a éste es mediada por la cloramfenicol 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 *griA* (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, *griA* 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 este antibiótico se debe a mutaciones en el gen *rpoB* que codifica la subunidad- β 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 no sensibilidad a sulfamidas) y dihidratofolato reductasa (DHFR) codificada por el gen *dfrB* (responsable de la no sensibilidad 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 no sensibilidad disminuida a glicopéptidos y/o mutaciones en genes cromosómicos relacionados con el contenido fosfolipídico de la membrana celular.

RESULTADOS

Durante los años 2013 y 2014 se aislaron *S. aureus* en 1.416 episodios, de los cuales ocurrieron 727 en 2013 y 689 en 2014. Las muestras son de LCR (21) y sangre (1.395). Respecto al sexo el índice de masculinidad es de 1'8.

Los datos resumidos de no sensibles por sexo, grupo de edad y hospital, así como los casos/100.000 habitantes se muestran en el anexo 1.

En la tabla 2-1 se muestra el número de aislamientos por hospital en el seguimiento desde el año 2007 al 2014.

Tabla 2-1. *S. aureus* por hospital desde el año 2007 al 2014.

HOSPITAL	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
CHOP	107	98	90	98	83	89	69	80
CHUO	57	62	112	68	108	100	70	98
CHUAC	130	110	97	133	95	116	92	102
CHUS	153	161	159	155	166	128	149	117
HCBa	14	14	18	12	25	13	-	-
HCCo	13	11	11	11	9	9	19	14
HFE	15	34	27	31	35	34	32	31
CHUVI	120	154	75	158	157	160	122	113
HULA	118	112	123	133	140	116	145	104
Total	727	756	712	799	818	765	727	689

La población estudiada estratificada por grupo de edad y por año de aislamiento se muestra en la tabla 2-2, de manera que existe una tendencia lineal en ascenso según avanza la edad.

Tabla 2-2. *S. aureus* por grupo de edad en los años 2013 y 2014.

GRUPO DE EDAD	2013	2014	%
0 A 4 años	18	15	2'3
5 a 14 años	10	9	1'3
15 a 44 años	67	49	8'2
45 64 años	181	158	23'9
65 a 74 años	153	156	21'8
Mas de 75	298	302	42'4

Beta-lactámicos: *S. aureus* no sensible a meticilina.

De los 1416 aislamientos de *S. aureus* no consta el dato de sensibilidad a meticilina en 6 casos, por lo que los resultados que se muestran a continuación hacen referencia a 1410 aislamientos (99'5% del total).

En ambos años, 2013 y 2014, el porcentaje de cepas no sensibles a meticilina fue del 22%. No se observó diferencia en el porcentaje de SAMR entre hombres (23'1%) y mujeres (19,7%) y las no sensibles aumentan a medida que se incrementa la edad con una prueba de tendencial lineal estadísticamente significativa ($p=0'0001$).

Las mayores diferencias al respecto se encuentran entre los diferentes hospitales y por lo tanto entre las distintas áreas geográficas y el porcentaje de no sensibles por hospital encontramos valores entre el 6,9% en POVISA y el 14'2% en Ferrol al 30'3% en el CHUO. Figura 2-1. No se dispone de datos del Hospital Comarcal del Barco en donde en informes previos se notificaron no sensible de alrededor del 60%.

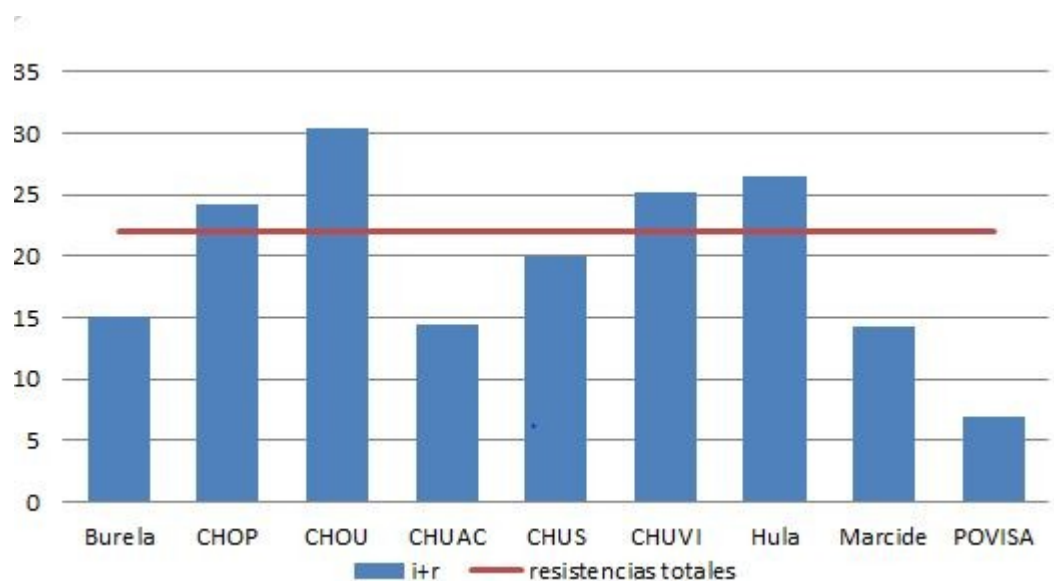


Figura 2-1. Porcentaje de *S. aureus* no sensibles a meticilina (SAMR) en el bienio 2013/2014 en Galicia, por hospital

Se analizó la concordancia de la no sensibilidad de meticilina con otros antibióticos estudiados y el resultado se muestra en la tabla 2-3. Solo hubo una concordancia buena entre la no sensibilidad de meticilina con quinolonas ($\kappa=0'64$), donde se muestra, así como en informes previos, y en

INFORME SOGAMIC SOBRE RESISTENCIAS A ANTIMICROBIANOS EN GALICIA 2013/2014

diversa literatura, que las no sensible combinadas a quinolonas y meticilina tienen buena concordancia.

Tabla 2-3. Concordancia de no sensibilidad de meticilina a diferentes antimicrobianos.

A	B	Kappa	significado
MeticilinaR	GentamicinaR	0'09	pobre
MeticilinaR	LevofloxacinoR	0'64	buena
MeticilinaR	CotrimoxazolR	0'02	pobre
MeticilinaR	EritromicinaR	0'27	débil

S. aureus sensibles a meticilina. De los 1410 aislamientos estudiados para meticilina (99'5%) el porcentaje de cepas sensibles a meticilina (SAMS) fue del 78%. Por años fueron 79'3% en 2013 y 76'6% en 2014.

El 75'4% de las cepas fueron conjuntamente sensibles a meticilina y gentamicina, el 71'8% a meticilina y ciprofloxacino, el 77'5% a meticilina y cotrimoxazol y el 60'2% a meticilina y eritromicina.

Macrólidos: eritromicina. Se dispone de datos de sensibilidad a eritromicina en 1346 (95'0%) de los pacientes, y la no sensibilidad asociada alcanza el 28'8%. No se encontró asociación estadística en relación con el sexo o con la edad.

Respecto a los hospitales la distribución se presenta en la figura 2-2. En el CHUVI se encontró una mayor proporción de no sensible en relación al resto (56'6%) con una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,0001$). Las no sensibilidades combinadas entre oxacilina y eritromicina ocurren en un 11'7% de los casos y las sensibilidades combinadas en un 60'2%.

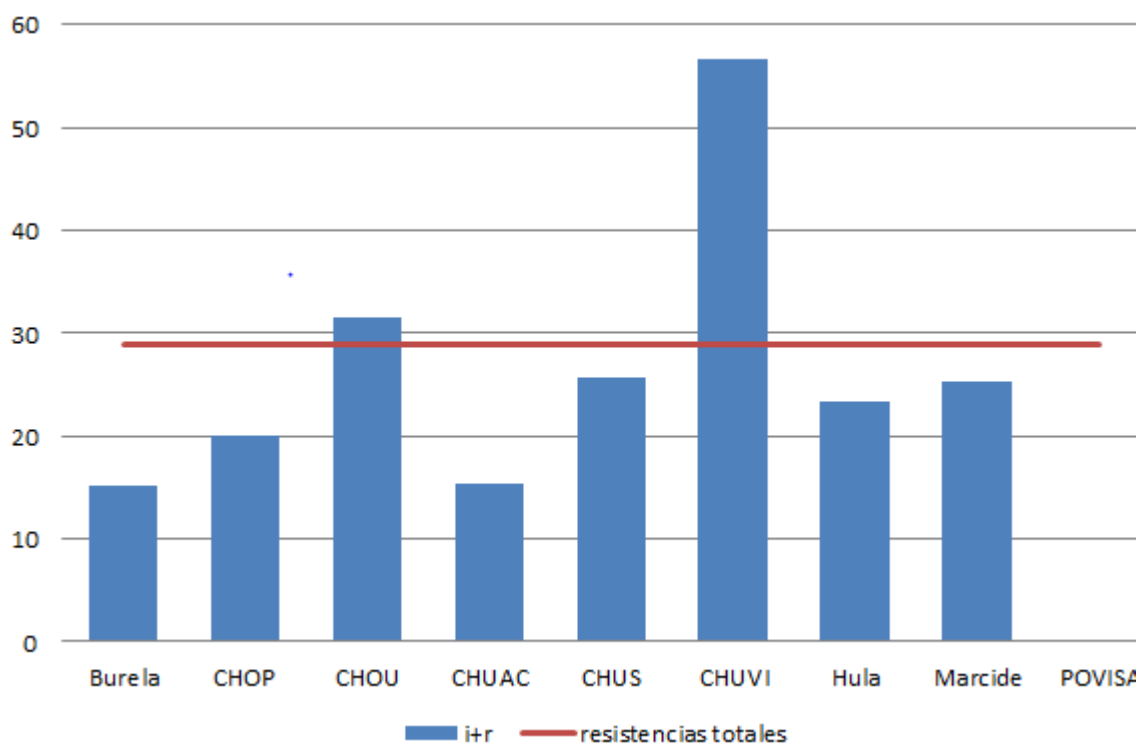


Figura 2-2. Porcentaje de *S. aureus* no sensibles a eritromicina en el bienio 2013/2014 en Galicia, por hospital

Glucopéptidos: vancomicina.

Se dispone de datos sobre sensibilidad a vancomicina en 1414 (99'8%) aislamientos y todos fueron sensibles (100%). El 56'1% de los aislamientos de *S. aureus* tienen CMI ≤ 1 y el 43'8% CMI > 1 .

Aminoglucósidos: gentamicina.

Los datos que se muestran a continuación hacen referencia a 1409 aislamientos (99'5%). De los *S. aureus* notificados, el 4'8% fue no sensible a gentamicina.

INFORME SOGAMIC SOBRE RESISTENCIAS A ANTIMICROBIANOS EN GALICIA 2013/2014

Los datos de sensibilidad por hospitales se presentan en la figura 2-3, donde se puede observar que las mayores procedencias de los aislamientos no sensibles ocurren en el hospital Arquitecto Marcide de Ferrol y en el CHOU y en el Hula, 7'9%, 7'1% y 6'9%, respectivamente. Esa elevada

proporción de no sensible a gentamicina en el hospital Arquitecto Marcide de Ferrol ya fue constatada en informes previos.

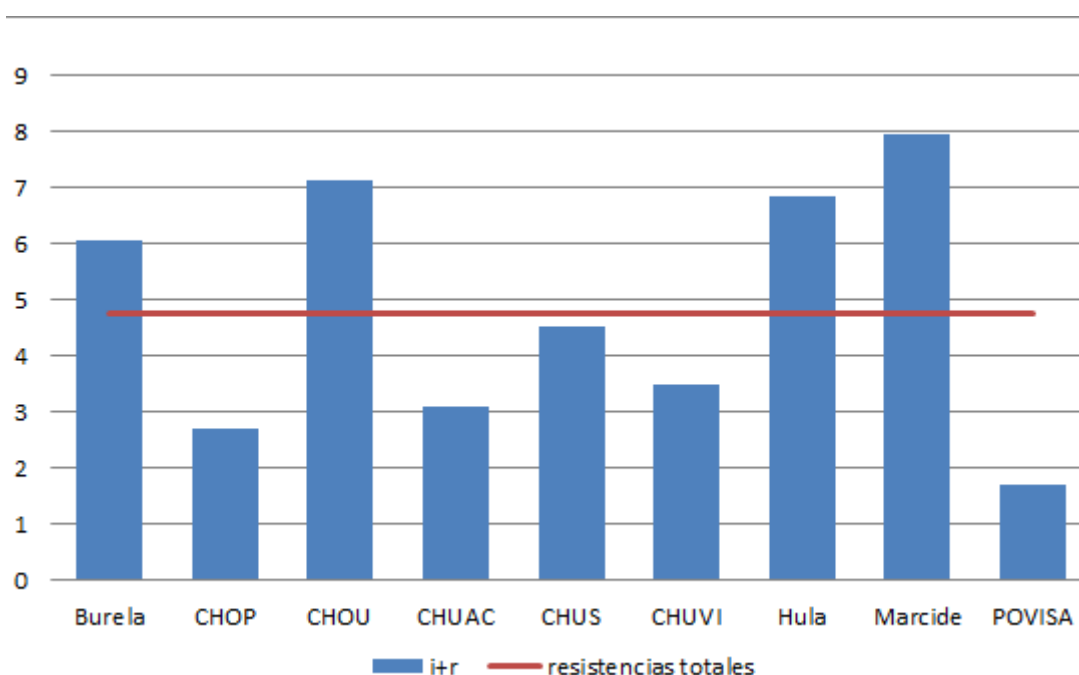


Figura 2-3. Porcentaje de *S. aureus* no sensibles a gentamicina en el bienio 2013/2014 en Galicia, por hospital

No existen diferencias significativas ni respecto al sexo ni a la edad (prueba de tendencia lineal no significativa).

Quinolonas: levofloxacino/ciprofloxacino.

Se notificó sensibilidad a ciprofloxacino y/o levofloxacino, según los diferentes hospitales.

Se analizaron los **aislamientos no sensibles a levofloxacino** en 621 casos (43'8%) y presentaron una no sensibilidad del 23'0%. No hubo diferencias en relación al sexo. Si hubo diferencias significativas respecto a la edad, la no sensibilidad aumenta a medida que lo hace la

INFORME SOGAMIC SOBRE RESISTENCIAS A ANTIMICROBIANOS EN GALICIA 2013/2014

edad (prueba de tendencia lineal $p=0'01$). Los hospitales que remitieron información respecto a levofloxacino fueron CHUVI (30'0% no sensibilidad), CHUS (21'8% no sensibilidad), Marcide (15'9% no sensibilidad) y POVISA (8'5% no sensibilidad).

Se analizaron los **aislamientos no sensibles a ciprofloxacino** en 861 aislamientos (60'8%) y presentaron no sensibilidad el 23'3%. Los hospitales CHUVI y POVISA informaron solamente de los no sensibles a levofloxacino no a ciprofloxacino.

Hula no informó de los no sensibles a quinolonas.

No hubo diferencias significativas respecto al sexo y la no sensibilidad aumenta a medida que lo hace la edad (prueba de tendencia lineal $p=0'0002$).

Se estudió la concordancia de la no sensibilidad de *S. aureus* a metilicina y a ciprofloxacino y el índice de concordancia en 2013/2014 es bueno, $kappa=0'64$, lo que hace que la no sensibilidad a una de ellas puede suponer no sensibilidad a la otra. En períodos previos se obtuvieron datos de buena concordancia en 2009/2010 ($kappa, 0'76$) y de muy buena concordancia ($kappa, 0'84$) en 2007/2008 y en 2011/2012.

Cotrimoxazol.

Se estudió la sensibilidad de *S. aureus* a cotrimoxazol en 1411 aislamientos (99'6%) y el 0'9% fueron no sensibles. No hubo diferencias según la edad, ni el sexo. En el Hospital da Costa hubo un exceso de no sensibles en relación con el resto de los hospitales, 3'0%.

Al analizar la sensibilidad combinada con metilicina, tabla 2-2, se observa un grado de concordancia pobre ($kappa=0'02$), lo cual indica que es poco probable que la no sensibilidad a uno de ellos infiera no sensibilidad al otro con el cual se buscaba correlación.

Rifampicina.

Se testó la sensibilidad a rifampicina en 620 aislamientos (43'8%). Solamente informaron de sensibilidad a rifampicina CHUS, CHUVI, Hospital Arquitecto Marcide y POVISA. El porcentaje de no sensible fue del 1'5% en el CHUS, del 0'7% en el CHUVI, del 1'7% en POVISA y del 0% en el hospital Arquitecto Marcide.

Linezolid. De los 1408 (99'4%) aislamientos de *S. aureus* con información de datos sobre linezolid, hubo 1 aislamiento no sensible (0'07%), en una mujer personas de más de 45 años, en el CHUVI.

Daptomicina. Se estudió la sensibilidad a daptomicina en 1317 aislamientos (93'0%) y solo hubo un aislamiento no sensible en el CHUO.

Capítulo 3

Resistencia en *Pseudomonas aeruginosa* en Galicia durante 2013 y 2014

Introducción. Mecanismos de resistencia. Resultados.

INTRODUCCIÓN

Pseudomonas aeruginosa es un microorganismo de distribución universal. Se encuentra de modo ubícuo colonizando tanto humanos como animales y su presencia en aguas, plantas, suelo y superficies sólidas es fácilmente demostrable.

Es un microorganismo de carácter oportunista que habitualmente se comporta como patógeno nosocomial. Es causante de infecciones graves en inmunodeprimidos y pacientes sometidos iatrogenia medicoquirúrgica, especialmente pacientes en ventilación mecánica, portadores de cateterismos y otros dispositivos y a tratamiento con antibióticos de amplio espectro.

MECANISMOS DE RESISTENCIA

Resistencia natural.

El tratamiento de las infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* supone un reto debido a que expresa resistencia intrínseca a varios antibióticos y por su capacidad de desarrollar resistencia adquirida intratamiento. Esta resistencia la adquieren a través de plásmidos o integrones y por mutaciones.

Se debe a la acción conjunta de varios factores como son la baja permeabilidad de la membrana, a la producción de una betalactamasa cromosómica inducible AmpC y betalactamasas de clase A y a la expresión constitutiva de bombas de expulsión activa.

Estos factores le confieren resistencia a penicilina y aminopenicilinas con o sin inhibidores de betalactamasas, cefalosporinas de 1ª, 2ª y 3ª generación incluyendo cefotaxima, ceftriaxona y cefalosporinas orales. También presentan resistencia a cloramfenicol, nitrofurantoína, sulfonamidas, trimetoprílm, tetraciclina, novobiocina y ácido nalidíxico.

El fenotipo salvaje se caracteriza por sensibilidad a carboxipenicilinas (carbenicilina y ticarcilina), ureidopenicilinas (azlocilina y piperacilina), cefalosporinas (ceftazidima, cefepime, cefsulodina y cefoperazona) aztreonam y carbapenémicos (imipenem, meropenem y doripenem).

El tratamiento con antibióticos en monoterapia supone un alto riesgo de desarrollo de resistencia.

Resistencia adquirida.

Existen varios mecanismos de no sensibilidad adquirida que afectan a los betalactámicos y carbapenémicos, fluorquinolonas y aminoglucósidos.

Betalactámicos y carbapenémicos. La no sensibilidad a betalactámicos y carbapenémicos se debe a los siguientes mecanismos:

Inhibición enzimática:

Producción de betalactamasas cromosómicas inducibles de clase C (tipoAmpC), que cuando están hiperexpresadas confieren no sensibilidad a ureidopenicilinas y ceftazidima y cefepime. Estas enzimas son fácilmente inducidas por cefoxitina e imipenem. No se inhiben por ácido clavulánico, sulbactam ni tazobactam.

Producción de betalactamasas de espectro extendido de clase A. Pueden pertenecer al grupo funcional de Bush 2b' ó 2c. Son enzimas codificados por plásmidos, fácilmente transferibles. Se inhiben por ácido clavulánico y tazobactam pero esta inhibición queda enmascarada por las enzimas tipo AmpC.

Las más frecuentes son del grupo funcional 2c son TEM 1-2, PSE-1 (CARB-2), PSE-4 (CARB-1), CARB-3 y CARB-4. En el grupo funcional 2b predominan las derivadas de TEM y SHV y otros en menor medida (GES, PER, VEB y BEL).

No hidrolizan a los carbapenémicos, pero su actividad puede verse mermada por la asociación a la disminución de la permeabilidad a través de la membrana.

Producción de betalactamasas de clase D pertenecen al grupo funcional 2d (oxacilinasas tipo OXA). Son enzimas cuyos genes están localizados en plásmidos o integrones. Su capacidad hidrolítica es variable, pudiendo afectar en mayor a menor medida a ceftazidima y cefepime. No son inhibidas por ácido clavulánico, sulbactam ni tazobactam.

Producción de carbapenemasas. La no sensibilidad a carbapenémicos se debe a la acción de carbapenemasas de clase A, B, y D.

Las enzimas de clase A pertenecen al grupo funcional 2f. En *Pseudomonas aeruginosa* las más frecuentes son KPC y GES-2. Están codificadas fundamentalmente por plásmidos. Tienen una menor capacidad de hidrólisis para imipenem en relación con las metalobetalactamasas.

Las carbapenemasas de clase B (metalobetalactamasas) son Zn-dependientes. Confieren no sensibilidad a todos los betactámicos y carbapenémicos, pero no hidrolizan el aztreonam. Se han identificado varios tipos: IMP, VIM, SPM, SIM, GIM, AIM, HHM y DIM. Las más extendidas son IMP y VIM, de ambas se han detectado variantes. Pueden estar localizados en el cromosoma, plásmidos o integrones.

También se han descrito oxacilinasas adquiridas de clase D que pueden hidrolizar de modo aislado a carbapenémicos sin afectar a cefalosporinas.

Bombas de expulsión:

Las bombas de expulsión son complejos proteínicos presentes en la membrana celular. Tienen capacidad de expulsar antibióticos al igual que diferentes moléculas y detergentes. En *Pseudomonas aeruginosa* el más frecuente es el complejo MexAB-OprM. Este complejo es responsable de la no sensibilidad a la mayoría de los antibióticos, especialmente importante en betalactámicos, carbapenémicos y fluorquinolonas. Otro operon implicado en la no sensibilidad, pero en menor medida, es el complejo MexXY-OprM.

Impermeabilidad de la membrana externa:

Se debe a la pérdida de la porina OprD afecta a diversos aminoácidos, péptidos y antibióticos. Esta porina es la principal puerta de entrada de los carbapenémicos, por lo que su pérdida confiere disminución de la sensibilidad a estos antibióticos. Afecta de igual modo a imipenem, meropenem y doripenem. Pero el impacto en meropenem y doripenem es menor debido a su mayor potencia intrínseca.

Fluorquinolonas.

Alteración enzimática. por cambios estructurales en la DNA girasa y Topoisomesara IV con baja afinidad por las quinolonas. Son debidos a mutaciones en el gen *gyrA* y *parC* localizados en la

región QRDR (*quinolone-resistance-determining-region*). Si afecta a un solo gen se da no sensibilidad moderada, pero condicionaría no sensibilidad de alto grado si afecta a ambos.

Bombas de expulsión activa. codificada en complejo MexAB-OprM y en otros complejos menos frecuentes (MexVW-OprM, MexGHI-OpmD y MexPQ-OpmE). Este sistema de expulsión activa asociado a alteraciones en la DNA girasa y la Topoisomerasa IV es causa de no sensibilidad de alto nivel a quinolonas en *Pseudomonas aeruginosa*.

Aminoglucósidos.

Modificación enzimática que causa disminución de la afinidad por la subunidad ribosómica 30S. Son enzimas codificados por genes localizados en plásmidos.

Se agrupan en fosforiltransferasas (APH), adeniltransferasas (AAD), nucleotidiltransferasas (ANT) y acetiltransferasas (AAC)

Bombas de expulsión MexXY asociado con OprM, OpmB, OpmG ó OpmL. Son sistemas de expulsión activa poco frecuentes. Pero en asociación con mecanismos de modificación enzimática puede reflejarse como resistencia a aminoglucósidos de alto nivel.

RESULTADOS

Durante los años 2013 y 2014 se aislaron *P. aeruginosa* en 357 episodios, 181 en 2013 y 176 en 2014. las muestras de las que procedieron los aislamientos fueron LCR en 1'7% y sangre en 98'3% de los casos. El 66'1% de los aislamientos pertenecieron a hombres y el 33'9% a mujeres. Respecto a los grupos de edad se observa que se incrementan en los mayores. Los resultados se muestran en la tabla 3-1.

Los datos resumidos de *P. aeruginosa no sensible* a los antibióticos estudiados por hospital, sexo, edad y los casos/100.000 habitantes se muestran en el anexo 2.

Tabla 3-1. *P. aeruginosa* por año y grupo de edad

GRUPO DE EDAD	2013	2014	%
0 A 4 años	2		0'6
5 a 14 años	1		0'3
15 a 44 años	14	15	8'1
45 64 años	38	36	20'7
65 a 74 años	50	46	26'9
Mas de 75	75	79	43'1
Desconocido	1		0'3
Total	181	176	100

La procedencia de los aislamientos por grupo de edad se encuentra en la tabla 3-1 por hospital y año se muestran en la tabla 3-2.

Tabla 3-2. *P. aeruginosa* por hospital en los años 2013 y 2014

HOSPITAL	2013	2014
CHOP	14	28
CHUO	18	24
CHUAC	37	27
CHUS	33	31
POVISA	8	5
HCCo	5	5
HFE	10	10
CHUVI	28	23
HULA	28	23
Total	181	176

Piperacilina- tazobactam.

Se estudió la no sensibilidad a piperacilina-tazobactam en 300 aislamientos (84%). Notificaron sensibilidad a piperacilina-tazobactam 8 de los 9 hospitales participantes. La no sensibilidad global fue del 18'0%. En la UE 2013 fueron 16'2%, con datos en España del 8'6% muy inferior al que tenemos en Galicia. Por otra parte los datos en Portugal en el mismo período fueron del 24'1%. Nuestra Comunidad Autónoma está en el 19ª lugar de los 30 países estudiados en la UE.

Los porcentajes de no sensibilidad en función del sexo, edad se muestran en el anexo y no hubo diferencias significativas en ninguno de ellos. La proporción de no sensible en los diferentes hospitales en relación al resto fue estadísticamente significativa en POVISA, 38'5%, ($p=0,049$).

Quinolonas: ciprofloxacino.

Se estudió la no sensibilidad a ciprofloxacino en 256 de 257 aislamientos (99'7%). La no sensibilidad global de *P. aeruginosa* a quinolonas fue del 28'7% en nuestro medio y en la UE en 2013 la media fue del 20'0%. Nosotros estamos en el 25º lugar en la UE al igual que Italia. Los datos del global de España están 5 puntos porcentuales inferiores al nuestro, 22'7%. Los datos de Portugal también fueron menores que los nuestros, 23'9%.

No hubo diferencias significativas entre hombre y mujeres. La prueba de tendencia lineal respecto a la edad no fue estadísticamente significativa, pero en el grupo de edad de 45 a 64 años el porcentaje de no sensible fue estadísticamente más elevado en relación al resto, 44'6% ($p=0'0007$).

Respecto a la sensibilidad en los diferentes hospitales que aportaron datos, el único que mostró diferencias estadísticamente significativas respecto al resto de los hospitales fue el CHOP, con un porcentaje de no sensible del 58'5%, y una prueba de chi-cuadrado $p=0'0001$.

Cefalosporinas: ceftazidima.

Se estudió la no sensibilidad de *P. aeruginosa* a ceftazidima en el 100% de los aislamientos. El porcentaje global de no sensible fue del 17'1%. En la UE fue inferior al nuestro, 12'2% en 2013. Nosotros tenemos un porcentaje de no sensible casi el doble que el global de España (9'0%) y superior al de Portugal (15'5%).

No existieron diferencias significativas respecto al sexo y la edad.

En el CHOP el alto porcentaje de aislamientos no sensibles fue del 33'3% con diferencia estadísticamente significativa en relación al resto de los hospitales ($p=0'002$). Por otra parte en el CHUAC existieron diferencias significativas con menor porcentaje de no sensibles en relación al resto, 7'8% ($p=0'02$).

Cefalosporinas: cefepime.

Se estudió la no sensibilidad de *P. aeruginosa* a cefepime en 345 aislamientos (96'6%). La no sensibilidad global a cefepime fue del 19'7%. No existieron diferencias significativas ni por el sexo, ni por la edad. El porcentaje de aislamientos no sensible a cefepime fue más alto en el Hospital Arquitecto Marcide, 41'7% ($p=0'005$) y en el CHOP, 31'7% ($p=0'03$). Ver anexo 3.

Existe muy buena correlación entre las no sensible de *P. aeruginosa* a cefepime y a ceftazidima, índice kappa=0'98 ($p<0'0001$).

Carbapenemes. Imipenem

Se estudió la no sensibilidad de *P. aeruginosa* a imipenem en 347 aislamientos, 97'1%. La no sensibilidad global fue del 23'1%. Comparando nuestros datos con los del EARS-N, son más altos que en el global de España (17'6%) y que en Portugal (20'6%). La media de la UE en el año 2013 fue del 17'6%.

No hubo diferencias significativas en relación con los aislamientos no sensibles entre hombres y mujeres.

Según la edad las no sensibilidad en el grupo de edad 45 a 64 fue estadísticamente significativa superior al resto 39'7% ($p=0'002$).

En relación con la no sensibilidad según los hospitales en el CHOP el porcentaje de no sensible fue del 43'4% y hubo diferencias estadísticamente significativas en relación al resto ($p=0'0007$).

Carbapenemes. Meropenem

Se estudió la no sensibilidad de *P. aeruginosa* a imipenem en 330 aislamientos, 92'4% del total . Las no sensibilidad global fue del 22'1%. No se encontraron diferencias entre hombres y mujeres.

Como el otro carbapenem analizado, imipenem, la no sensibilidad a meropenem fue más frecuente en el grupo de 45 a 64 años, donde el porcentaje de no sensibles fue del 37'1% significativamente superior al resto ($p=0'0007$). Por otra parte en el grupo de edad de 65 a 74 años el porcentaje de no sensible fue del 13'5% significativamente inferior al resto ($p=0'02$).

En el CHOP la no sensibilidad fue del 47'5%, y fue significativa en relación al resto ($p=0'0005$).

La concordancia entre las no sensible de imipenem y meropenem es buena, índice kappa, 0'74 ($p < 0'0001$).

Aminoglucósidos. Gentamicina

Se estudió la no sensibilidad de *P. aeruginosa* a gentamicina en 348 aislamientos, 97'47%. La no sensibilidad global fue del 23'9%. Existen diferencias significativas en relación a la sensibilidad a gentamicina entre hombres y en mujeres, 20'4% vs 30'5% ($p = 0'03$).

En relación a la aparición de aislamientos no sensibles en relación con los grupos de edad se observa que se obtuvieron más en el grupo de 45 a 64 años respecto a los otros grupos de edad 34'2% ($p = 0'01$). Por otra parte en el grupo de 75 y más años, hubo menos no sensible en relación al resto, 18'7% ($p = 0'04$).

Respecto a los hospitales, en el CHOP hubo un 40'5% de aislamientos no sensibles a gentamicina y ese porcentaje fue estadísticamente significativo en relación al resto de los hospitales ($p = 0'007$).

Aminoglucósidos. Tobramicina

Se estudió la no sensibilidad de *P. aeruginosa* a tobramicina en 345 aislamientos, 96'6% del total. El porcentaje de no sensibles fue del 13'1%, inferior a la media europea (15'9%) y al global de España (14'9%) y al de Portugal (14'2%).

Hubo diferencias estadísticamente significativas entre hombres y mujeres, 10'4% vs 18'3% ($p = 0'04$). En relación a la no sensibilidad por grupo de edad en el grupo de 45 a 64 años hubo un porcentaje mayor que el global, 23'9% y esa diferencia fue estadísticamente significativa ($p = 0'002$).

Los aislamientos no sensibles en el hospital CHOP fueron del 40'5%, muy superiores a la media, y estadísticamente significativas en relación al resto de los hospitales ($p < 0'0001$). Por el contrario la no sensibilidad global en el CHUAC y en el CHUO fue estadísticamente significativa pero con menor en relación al resto de los hospitales.

Aminoglucósidos. Amikacina

Se estudió la no sensibilidad de *P. aeruginosa* a amikacina en 316 aislamientos, 88'5% del total. Todos los hospitales informaron sobre este antibiótico, aunque POVISA solo informó un aislamiento. El porcentaje de no sensibles fue del 7'3%. Existieron diferencias significativas respecto al sexo, 4'7% en hombres y 12'4% en mujeres ($p=0'01$).

No hubo diferencias significativas en relación a la edad ni respecto al hospital de referencia de los datos.

Existe moderada correlación entre la no sensibilidad de *P. aeruginosa* a aminoglucósidos, índice $kappa=0'45$ ($p<0'0001$).

Colistina.

Se estudió la no sensibilidad de *P. aeruginosa* a colistina en el 82'0% de los aislamientos. El porcentaje de categoría no sensible fue del 4'4% [IC 95%: 1'9-6'7%]. No hubo diferencias en relación con el sexo. Según la edad hubo diferencias estadísticamente significativas en 45 a 64 años, 9'5% ($p=0'02$).

Solo hubo 2 aislamientos categorizados como no sensible, ambos en el hospital CHUO. Hubo 11 aislamientos con sensibilidad intermedia, 4 de ellos en el CHUAC, con una diferencia estadísticamente significativa en relación con el resto ($p=0'01$).

Multirresistencia.

Se seleccionaron los antibióticos a testar en relación a los que tiene el EARN-S según la actividad anti-pseudomonas por grupo de antibióticos, para hacer el análisis de la multirresistencia de *P. aeruginosa*, bien de forma aislada o combinada.

Los antibióticos elegidos fueron: ceftazidima, piperacilina-tazobactam, quinolonas (ciprofloxacino), aminoglucósidos (tobramicina) y carbapenemes (imipenem).

En el 82'4% de los aislamientos había datos completos de las pruebas de sensibilidad a los cinco antibióticos.

Los resultados obtenidos se compararon con los europeos publicados en el EARS-N del del 2013. Tabla 3-5.

Tabla 3-5. Sensibilidad combinada de *P. aeruginosa* a diferentes antibióticos y su comparación con el EARS-N 2013

	Galicia 13/14	EARS-N 2013
sensibles a todo	57,1	64,5
no sensibilidad única	19,4	13,6
ceftazidima	0	0,8
quinolonas	10,5	4,1
carbapenemes	6,1	4,9
piperacilina+tazobactam	1	1,6
aminoglucósidos	1,7	2,2
no sensibilidad doble	12,2	7,6
quinolonas+aminoglucósidos	2,4	2,2
piperacilina+tzp+ceftazidima	4,8	2,0
quinolonas+carbapenemes	3,4	1,3
aminoglucósidos+carbapenemes	0,3	0,5
piperacilina+tazobactam+carbapenemes	1	0,5
piperacilina+tazobactam+quinolonas	0	0,3
ceftazidima+carbapenemes	0,3	0,2
quinolonas+ceftazidima	0,3	0,2
piperacilina+tazobactam+aminoglucosidos	0	0,2
ceftazidima+aminoglucosidos	0	0,1
no sensibilidad triple	3,7	5,4
quinolonas+aminoglucósidos+carbapenemes	0,3	1,8
piperacilina+tazobactam+ceftazidima+carbapenemes	2,4	0,9
piperacilina+tazobactam+quinolonas+aminoglucósidos	0	0,8
piperacilina+tazobactam+quinolonas+ceftazidima	0,3	0,5
piperacilina+tazobactam+quinolonas+carbapenemes	0,7	0,3
quinolonas+ceftazidima+aminoglucosidos	0	0,3
quinolonas+ceftazidima+carbapenemes	0	0,3
piperacilina+carbapenemes+aminoglucosidos	0	0,2
piperacilina+tazobactam+ceftazidima+aminoglucosidos	0	0,2
ceftazidima+aminoglucosidos+carbapenemes	0	0,1
no sensibilidad cuádruple	5,1	4,3
piperacilina+tazobactam+quinolonas+aminoglucósidos+carbapenemes	0,7	1,3
quinolonas+ceftazidima+aminoglucósidos+carbapenemes	0,3	1,2
ceftazidima+quinolonas+piperacilina+tazobactam+aminoglucósidos	1,4	0,9
piperacilina+tazobactam+fluorquinolonas+ceftazidima+carbapenemes	2,7	0,7
ceftazidima+carbapenemes+piperacilina+tazobactam+aminoglucósidos	0	0,2
resistentes a todos	2,0	4,6

Capítulo 4

Resistencia en *Klebsiella pneumoniae* en Galicia durante 2013 y 2014

Introducción. Mecanismos de resistencia. Resultados.

INTRODUCCIÓN

Klebsiella pneumoniae pertenece a la familia *Enterobacteriaceae*, siendo la especie de mayor relevancia clínica dentro del género. Se encuentra colonizando la nasofaringe y en mayor proporción el intestino del hombre. Puede ser el agente causal de neumonía adquirida en la comunidad, infección del tracto urinario, sepsis, infección de tejidos blandos e infecciones de herida quirúrgica. En los últimos años, *Klebsiella pneumoniae* se ha convertido en un importante patógeno nosocomial afectando principalmente a pacientes con algún tipo de inmunodepresión o enfermedad subyacente. Los principales reservorios para la transmisión de la bacteria en el ambiente hospitalario son el tracto gastrointestinal de los pacientes y las manos del personal al cuidado de ellos.

MECANISMOS DE RESISTENCIA

Antibióticos Betalactámicos.

Los antibióticos betalactámicos actúan a nivel de la pared celular bacteriana. El mecanismo de resistencia más frecuente a estos antibióticos es la producción de betalactamasas.

Todas las cepas de *Klebsiella* son resistentes de forma natural a aminopeclinas y carboxipenicilinas debido a la presencia de un gen cromosómico que codifica una penicilinas específica, la betalactamasa de clase A: SHV-1, su hiperproducción, genera resistencia a cefalosporinas de 1G, 2G (excepto ceftazidima) y sensibilidad disminuida a la asociación amoxicilina-ác.clavulánico, incluso puede observarse una resistencia de bajo nivel a ceftazidima.

Las **betalactamasas de espectro extendido** (BLEE), presentes en *E. coli* y *K. pneumoniae* son enzimas de codificación mayoritariamente plasmídica que inactivan esencialmente penicilinas y

cefalosporinas. Exceptuando la familia cefamicinas (cefotaxima) y los carbapenémicos (imipenem, meropenem) que no son hidrolizados por estas enzimas. Las cefalosporinas: cefotaxima, ceftazidima, ceftriaxona, cefpodoxima o cefepime y el monobactam aztreonam son hidrolizados en diferente grado en función del enzima BLEE considerado. Hay que destacar la rápida expansión en *E. coli* y *K. pneumoniae* en España del tipo CTX-M-15 y SHV-12 alcanzando prevalencias globales del 15% en ambas especies

Las **betalactamasas no sensible a inhibidores** (IRT), variantes mutacionales puntuales de TEM-1, TEM-2 y SHV-1, afectan a penicilinas y asociaciones con inhibidores, pero no afectan a cefalosporinas y carbapenémicos. Se describen sobre todo en cepas de *E. coli* de origen urinario.

Además también existen betalactamasas **AmpC** codificadas en plásmidos que pueden portar tanto *E. coli* como *K. pneumoniae*, entre otras Enterobacterias, las más frecuentes son CIT y DHA y se comportan como hiperproductores de AmpC-cromosómica. Desde el punto de vista epidemiológico las AmpC-plasmídicas tienen mayor trascendencia que las AmpC cromosómicas debido a su capacidad de diseminación tanto en el ambiente nosocomial como en la comunidad.

Las enzimas tipo **OXA** presentan gran heterogenicidad respecto a los antibióticos que hidrolizan. Así unas se comportan como β -lactamasas no sensible a inhibidores, como la OXA-1 que es la más frecuente en Enterobacterias, y otras como carbapenemasas.

Las **carbapenemasas** son enzimas capaces de hidrolizar carbapenémicos y conferir no sensibilidad a prácticamente todos los antibióticos betalactámicos incluyendo los carbapenémicos. Pertenecen a tres clases: clase A principalmente KPC que hidrolizan penicilinas, cefalosporinas y carbapenémicos y en menor tasa cefamicinas (cefotaxima); clase B o metalo betalactamasas, las más frecuentes VIM,IMP y NDM hidrolizan todos los antibióticos betalactámicos con excepción del aztreonam, y no se inhiben por ácido clavulánico, sulbactam y tazobactam; y clase D principalmente OXA-48 que hidrolizan en mayor o menor grado antibióticos carbapenémicos sin afectar, o haciéndolo a muy bajo nivel, a las cefalosporinas de amplio espectro. Las cepas productoras de OXA-48 presentan una alta asociación con producción de BLEE, observándose con más frecuencia en *K. pneumoniae*.

Las infecciones por Enterobacterias productoras de carbapenemasas están asociadas a elevadas tasas de mortalidad y tienen una amplia capacidad de diseminación.

La pérdida de porinas de la membrana externa también puede producir resistencia a carbapenémicos,.

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, ADN girasa o 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 ADN girasa y 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 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 no sensibilidad a esta combinación antibiótica están muy extendidos, tanto en gérmenes comunitarios como nosocomiales.

Los microorganismos desarrollan resistencia por mecanismos que pueden ser de naturaleza cromosómica o extracromosómica. Los de naturaleza cromosómica se producen a través de

mutaciones que causan un cambio en las enzimas y que tiene como consecuencia una disminución de afinidad por las sulfamidas, o aumentando la producción de PABA lo que neutraliza la competencia de las sulfamidas. Los de naturaleza extracromosómica, por la producción de una enzima dihidropteroato sintetasa alterada, que es 1.000 veces menos sensible al fármaco y es el principal mecanismo de resistencia a sulfonamidas.

RESULTADOS

Durante los años 2013 y 2014 se aislaron *Klebsiella pneumoniae* en 583 episodios, 280 en 2013 y 303 en 2014. Las muestras de las que procedieron los aislamientos fueron LCR en 0'9% y sangre en 99'1% de los casos. El 63% de los aislamientos pertenecieron a hombres y el 37% a mujeres. Respecto a los grupos de edad se observa que se incrementan en los mayores de 75 años. Los resultados se muestran en la tabla 4-1.

Tabla 4-1. *K. pneumoniae* por año y grupo de edad

GRUPO DE EDAD	2013	2014	%
0 A 4 años	6	2	1'4
5 a 14 años	0	1	0'2
15 a 44 años	20	27	8'1
45 64 años	67	60	21'8
65 a 74 años	53	84	23'5
Mas de 75	134	129	45'1
Total	280	303	

La procedencia de los aislamientos por hospital y año se muestran en la tabla 4-2.

Tabla 4-2. Aislamientos de *K. pneumoniae* por hospital en los años 2013 y 2014

HOSPITAL	2013	2014
CHOP	27	26
CHUO	45	48
CHUAC	53	59
CHUS	52	61
POVISA	8	9
HCCo	6	7
HFE	13	17
CHUVI	46	42
HULA	30	34
Total	280	303

Los datos de no sensibilidad a los diferentes antibióticos por sexo, edad y hospital, así como las tasas/100.000 habitantes se muestran en el anexo 3.

Amoxicilina-ácido clavulánico.

Se estudió la no sensibilidad a amoxicilina con ácido clavulánico en 580 aislamientos (99'5%). Notificaron sensibilidad todos los hospitales participantes. Las no sensible globales fueron del 24'7%. No hubo diferencias significativas entre hombres y mujeres (anexo) ni tampoco hubo diferencias respecto a la edad.

Los porcentajes de no sensibles fueron más altas en el CHUO, 34'4%, y fueron significativas en relación al resto de los hospitales ($p=0'01$).

Quinolonas: ciprofloxacino.

Se estudió la no sensibilidad de *K. pneumoniae* a quinolonas en 583 aislamientos (100%) alcanzando un porcentaje global de no sensible del 20'2%, similar al global de España (21'8%) e inferior al publicado en la UE para el 2013 (29'2%). No tenemos datos de Galicia previos al año 2013, pero en España los aislamientos no sensibles a quinolonas pasaron de un 16'5% en 2012 a un 21'8% en 2013.

No hubo diferencias significativa respecto al sexo, y la prueba de tendencia lineal respecto a la edad fue estadísticamente significativa ($p=0'01$) (figura 4-1).

Respecto a la sensibilidad según el hospital de origen de los aislamientos los resultados se pueden observar en el anexo 4.

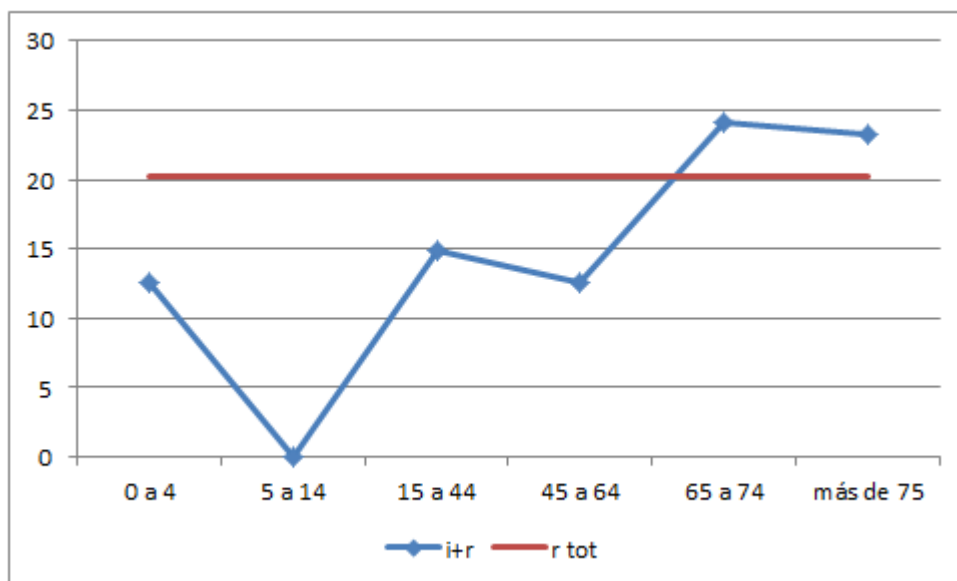


Figura 4-1. Porcentaje de *K. pneumoniae* no sensibles a ciprofloxacino por grupo de edad. 2013-2014.

Cefalosporinas: ceftazidima.

Se estudió la no sensibilidad de *K. pneumoniae* a ceftazidima en el 99'3% (n= 579) de los aislamientos. El porcentaje global de no sensibles fue del 15'2%.

No existieron diferencias significativas entre las no sensible en hombres y en mujeres ni tampoco respecto a la edad.

En el CHUS el porcentaje de aislamientos no sensibles fue del 24'1% con diferencia estadísticamente significativa en relación al resto de los hospitales (p=0'003).

Cefalosporinas: cefotaxima.

Se estudió la no sensibilidad a cefotaxima en 581 aislamientos (99%) del total. La tasa global de no sensibles fue del 15'0%, inferior a la publicada por el EARS-N para España en 2013 (19'8%) y muy inferior que la de Portugal (37%).

No hubo diferencias significativas entre hombres y mujeres. Tampoco diferencias significativas en relación a la edad aunque la no sensibilidad se incrementa ligeramente con el aumento de la edad.

Respecto a los hospitales, en el CHUS hubo un 24'1% de no sensible y fueron significativas en relación al resto de los antibióticos estudiados ($p=0'002$).

La concordancia entre las no sensible a cefotaxima o a ceftazidima son muy buenas, índice kappa 0'98 ($p<0'0001$).

Carbapenemes. Imipenem

Se estudió la no sensibilidad de *K. pneumoniae* a imipenem en 581 aislamientos, 99'6%. La no sensibilidad global fue del 2'2%, superiores a las de España (1'6%) y a las de Portugal (1'8%).

No hubo diferencias significativas en relación con las no sensible entre hombres y mujeres, ni entre grupos de edad. De todos modos las no sensible aumentan con la edad desde el período de 45 a 64 en adelante. Figura 4-2.



Figura 4-2. Porcentaje de *K. Pneumoniae* no sensibles a imipenem por grupo de edad. 2013-2014.

Los aislamientos no sensibles fueron más altos en el CHUAC, 5'4%, y hubo diferencias estadísticamente significativas en relación al resto ($p=0'01$). En el CHUAC en el año 2013, hubo un incremento de cepas de *Klebsiella pneumoniae* productora de *bla*_{oxa-48} y *bla*_{CTX-M-15}, manteniéndose durante el año 2014. Mediante rep-PCR, electroforesis en campo pulsante y MLST se confirmó que ambos brotes pertenecían al mismo clon de alto riesgo (ST-15) y que la cepa portaba *bla*_{oxa-48} y *bla*_{CTX-M-15}.

Carbapenemes. Ertapenem

Se estudió la no sensibilidad a ertapenem en 576 aislamientos (98'7%). La no sensibilidad global fue del 4'7%. No hubo diferencias significativas entre hombres y mujeres.

Como el otro carbapenem analizado, imipenem, los aislamientos no sensibles a ertapenem fueron más frecuentes a partir de 45 a 64 años. Figura 4-3.

La no sensibilidad fue más alta en el CHUAC, 8'9%, estadísticamente significativo en relación al resto de los hospitales ($p=0'01$). Esto coincide con la sensibilidad al imipenem, donde la diferencia de las no sensible en el CHUAC también fueron estadísticamente significativas.

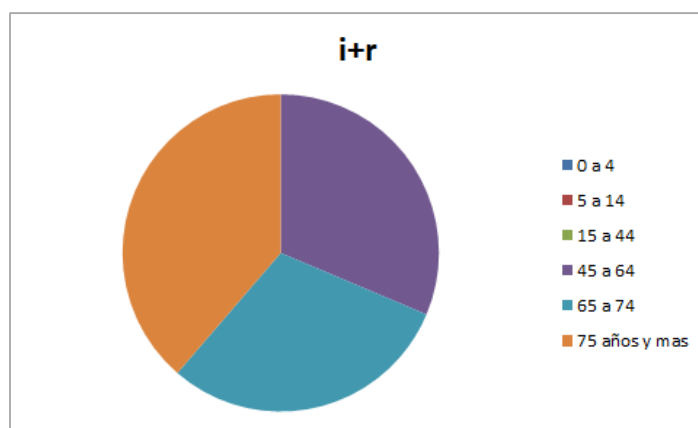


Figura 4-3. Porcentaje de *K. Pneumoniae* no sensible a ertapenem por grupo de edad. 2013-2014.

La concordancia entre las no sensibilidad a imipenem y ertapenem es buena, índice kappa 0'63 ($p<0'00001$).

Aminoglucósidos. Gentamicina

Se estudió la sensibilidad en el 100% de los aislamientos. El 8'1% de los aislamientos fueron no sensibles.

No existieron diferencias significativas entre hombres y en mujeres. Tampoco hubo ningún grupo de edad asociado a mayor porcentaje de no sensible estadísticamente significativo.

En el conjunto de los hospitales, en el CHUO, 2'2% ($p=0'02$) y en el CHUAC, 2'7% ($p=0'01$) el porcentaje de no sensibles fue estadísticamente significativo menor que el resto de los hospitales. Fueron más altos en el CHUS, 13'3% ($p=0'02$) y en el Lucus Augusti, 17'2% ($p=0'004$).

Aminoglucósidos. Tobramicina

Se analizaron 515 aislamientos de *K. pneumoniae* frente a tobramicina, 88'3% del total. El porcentaje de no sensibles fue del 11'5%. No hubo diferencias entre hombres y mujeres.

La no sensibilidad en el hospital CHUS fue del 18'6%, estadísticamente significativas en relación al resto de los hospitales ($p<0'007$). Por el contrario en el CHUO fue del 1'1% y ese valor también fue estadísticamente significativo en relación al resto ($p=0'0006$).

Aminoglucósidos. Amikacina

Se estudió la no sensibilidad a amikacina en 581 aislamientos, 99'6% del total. Notificaron sensibilidad todos los hospitales participantes. El porcentaje de no sensibles fue del 4'5%. No existieron diferencias significativas respecto al sexo.

Hubo diferencias significativas en relación a la edad, de modo que el porcentaje de no sensible en el grupo de 65 a 74 años fue significativamente superior al resto, prueba chi-cuadrado $p=0'005$.

El porcentaje de no sensibles en el CHUAC fue del 8'9% y en Lucus Augusti del 9'4%, y estos porcentajes son estadísticamente superiores al resto de los hospitales.

La concordancia entre las no sensible a aminoglucósidos fue moderada, índice kappa 0'51 ($p<0'0001$).

Cotrimoxazol.

Se estudió la no sensibilidad de *K. pneumoniae* a cotrimoxazol en 582 aislamientos, 99'8% del total. La no sensibilidad global fue del 21'0%. No existieron diferencias referentes al sexo.

En el grupo de edad de 0 a 4 años el porcentaje de no sensibles fue del 50%, estadísticamente significativo en relación al resto ($p=0'04$).

En relación a los hospitales, hubo diferencias estadísticamente significativas respecto al resto en el CHUS.

Multirresistencia.

Se seleccionaron los antibióticos a testar en relación a los que tiene el EARS-N según la actividad frente a las *K. pneumoniae* por grupo de antibióticos, bien de forma aislada como combinada. Los antibióticos elegidos como representantes de cada grupo en Galicia fueron: cefotaxima, gentamicina, ciprofloxacino e imipenem.

En Galicia el 79'1% fue sensible a todos los antibióticos estudiados, frente al 76'8% el global de España y al 53'7% en Portugal, según datos del informe EARS-N 2013.

Como en el EARS-N, no se especifica que aminoglucósido escogen para comparar con el resto y dado que nosotros elegimos gentamicina, se observan resultados muy amplios, más similares a tobramicina, por lo cual no se realiza la comparación para este grupo de antibióticos entre nuestros datos y los del EARS-N.

Tabla 4-3. Datos de no sensible combinadas de *K. pneumoniae* a antibióticos. 2013/2014.

	Galicia 13/14
sensibles a todo	79'1
no sensibilidad única	8'3
cefalosporinas 3 ^a	1'4
quinolonas	6'2
carbapenemes	0'0
aminoglucósidos	0'7
no sensibilidad doble	6'9
quinolonas+aminoglucósidos	0'9
cefalosporinas 3 ^a +aminoglucósidos	0'4
cefalosporinas 3 ^a +quinolonas	5'7
no sensibilidad triple	5'3
cefalosporinas 3 ^a +quinolonas+aminoglucósidos	4'4
cefalosporinas 3 ^a +quinolonas+carbapenemes	0'9
resistentes a todos(cuádruple)	0'4

Capítulo 5

Resistencia en *Escherichia coli* en Galicia durante 2013 y 2014

Introducción. Mecanismos de resistencia. Resultados.

INTRODUCCIÓN

E. coli pertenece a la familia *Enterobacteriaceae*, siendo la especie más común dentro del género *Escherichia*, así como la bacteria más frecuentemente aislada en el laboratorio de microbiología clínica.

Se encuentra formando parte de la microbiota normal del tubo digestivo. Su principal vía de diseminación es de persona a persona, mediante la ruta fecal-oral, principalmente a través de comida y/o agua contaminada. 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

Antibióticos Betalactámicos.

Los antibióticos betalactámicos actúan a nivel de la pared celular bacteriana. El mecanismo de resistencia más frecuente a estos antibióticos es la producción de betalactamasas.

Las **betalactamasas de espectro extendido** (BLEE), presentes en *E. coli* y *K. pneumoniae* son enzimas de codificación mayoritariamente plasmídica que inactivan esencialmente penicilinas y cefalosporinas. Exceptuando la familia cefamicinas (cefotaxima) y los carbapenémicos (imipenem, meropenem) que no son hidrolizados por estos enzimas. Las cefalosporinas: cefotaxima, ceftazidima, ceftriaxona, cefpodoxima o cefepime y el monobactam aztreonam son hidrolizados en diferente grado en función del enzima BLEE considerado. Hay que destacar la rápida expansión en *E. coli* y *K. pneumoniae* en España del tipo CTX-M-15 y SHV-12 alcanzando prevalencias globales del 15% en ambas especies

Las **betalactamasas no sensible a inhibidores** (IRT), variantes mutacionales puntuales de TEM-1, TEM-2 y SHV-1, afectan a penicilinas y asociaciones con inhibidores, pero no afectan a cefalosporinas y carbapenémicos. Se describen sobre todo en cepas de *E. coli* de origen urinario.

Además también existen betalactamasas **AmpC** codificadas en plásmidos que pueden portar tanto *E. coli* como *K. pneumoniae*, entre otras Enterobacterias, las más frecuentes son CIT y DHA y se comportan como hiperproductores de AmpC-cromosómica. Desde el punto de vista epidemiológico las AmpC-plasmídicas tienen mayor trascendencia que las Amp-C cromosómicas debido a su capacidad de diseminación tanto en el ambiente nosocomial como en la comunidad.

Las enzimas tipo **OXA** presentan gran heterogenicidad respecto a los antibióticos que hidrolizan. Así unas se comportan como β -lactamasas no sensible a inhibidores, como la OXA-1 que es la más frecuente en Enterobacterias, y otras como carbapenemasas.

Las **carbapenemasas** son enzimas capaces de hidrolizar carbapenémicos y conferir no sensibilidad a prácticamente todos los antibióticos betalactámicos incluyendo los carbapenémicos. Pertenecen a tres clases: clase A principalmente KPC que hidrolizan penicilinas, cefalosporinas y carbapenémicos y en menor tasa cefamicinas (cefotina); clase B o metalo betalactamasas, las más frecuentes VIM,IMP y NDM hidrolizan todos los antibióticos betalactámicos con excepción del aztreonam, y no se inhiben por ácido clavulánico, sulbactam y tazobactam; y clase D principalmente OXA-48 que hidrolizan en mayor o menor grado antibióticos carbapenémicos sin afectar, o haciéndolo a muy bajo nivel, a las cefalosporinas de amplio espectro. Las cepas productoras de OXA-48 presentan una alta asociación con producción de BLEE, observándose con más frecuencia en *K. pneumoniae*.

Las infecciones por Enterobacterias productoras de carbapenemasas están asociadas a elevadas tasas de mortalidad y tienen una amplia capacidad de diseminación.

La pérdida de porinas de la membrana externa también puede producir resistencia a carbapenémicos,.

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, ADN girasa o 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 ADN girasa y 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 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 no sensibilidad a esta combinación antibiótica están muy extendidos, tanto en gérmenes comunitarios como nosocomiales.

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

RESULTADOS

Durante los años 2013 y 2014 se aislaron *E. coli* en 4.693 episodios, 2.306 en 2013 y 2.387 en 2014. Las muestras de las que procedieron los aislamientos fueron LCR en 0'4% y sangre en 99'6% de los casos. El 53'0% de los aislamientos pertenecieron a hombres y el 47'0% a mujeres. Respecto a los grupos de edad se observa que se incrementan en los mayores (tabla 5-1).

Tabla 5-1. Aislamiento de *E. coli* por grupo de edad años 2013/2014

GRUPO DE EDAD	2013	2014	%
0 A 4 años	45	27	1'5
5 a 14 años	5	4	0'2
15 a 44 años	137	132	5'8
45 64 años	467	464	19'8
65 a 74 años	477	520	21'2
Mas de 75	1175	1240	51'5
Total	2306	2387	100

Los resultados se por hospital en el período 2013/2014 se muestran en la tabla 5-2.

Los datos de las no sensible a los diferentes antibióticos estudiados por sexo, edad, hospital se muestran en el anexo 4. También se muestran las tasas/100.000 habitantes y la sensibilidad combinada.

Tabla 5-2. Aislamiento de *E. coli* por hospital años 2013/2014

HOSPITAL	2013	2014
CHOP	268	285
CHUO	272	309
CHUAC	354	426
CHUS	413	388
POVISA	65	75
HCCo	69	64
HFE	166	143
CHUVI	343	345
HULA	356	352
Total	2306	2387

Betalactámicos. Ampicilina.

Se estudió la no sensibilidad de *E. coli* a ampicilina en 4.330 aislamientos, 99'8% del total. La tasa global de no sensibles fue de 60'8%. La media de resistencias a aminopenicilinas en el EARS-N 2013 fue del 57'8%. Los datos de Galicia son inferiores a los del global de España, 65'1% y similares a los de Portugal, 59'4%.

Existen diferencias significativas entre hombres y mujeres. No existieron diferencias significativas respecto al sexo.

Respecto a los hospitales, en POVISA el porcentaje de no sensibles fue del 49'3% significativamente inferior al resto de los hospitales ($p=0'004$).

Betalactámicos. Amoxicilina-ácido clavulánico

Se estudió la no sensibilidad de *E. coli* a amoxicilina con clavulanico en 4330 aislamientos, 99'8% del total. La tasa global de no sensibles fue del 29'8%.

Existieron diferencias significativas en relación al sexo. La prueba de tendencia lineal en relación a la edad fue estadísticamente significativa ($p=0'02$).

Respecto a los hospitales, en el hospital de A Costa y en POVISA hubo porcentajes de no sensibles significativos en relación al resto de los hospitales.

Cefalosporinas: cefotaxima.

Se estudió la no sensibilidad de *E. coli* a cefotaxima en 4.327 aislamientos (99'7%). La no sensibilidad global fue del 12'8%. Este valor esta en concordancia con la no sensibilidad media de los 30 países europeos que aportaron datos al EARS-N en 2013, 12'6%. Es inferior a la de España, 13'3%, y a la de Portugal, 14'9%.

Hubo diferencias significativas entre hombres y mujeres. También hubo diferencias en relación a la edad, prueba de tendencia lineal estadísticamente significativa.

Respecto a los hospitales, en el CHUS y en el Hula hubo diferencias significativas en relación al resto.

Quinolonas: Ciprofloxacino

Se estudió la no sensibilidad de *E. coli* a ciprofloxacino en 4334 aislamientos (99'9%). La no sensibilidad global fue del 35'2%. La no sensibilidad media europea según los datos del EARS-N de 2013 fue del 22'5% y durante ese año la no sensibilidad en España fue 34'9% y la de Portugal al 31'6%. En Galicia estamos en el puesto 27 de los 30 países europeos que notificaron en 2013.

Respecto al sexo existieron diferencias estadísticamente significativas entre hombres y mujeres. En relación a la edad la prueba de tendencia lineal fue significativa de modo que los aislamientos no sensibles aumenten a la vez que lo hace la edad.

En el CHUO hubo un porcentaje mayor de no sensibles y éste es estadísticamente significativo en relación al resto. Por otra parte en POVISA la no sensibilidad es inferior que el resto con diferencia estadísticamente significativa.

Carbapenemes. Imipenem

Se estudió la no sensibilidad a imipenem en 4328 aislamientos, 99'8% del total. Solamente hubo 2 aislamientos con sensibilidad intermedia, ambas en varones y en mayores o iguales a 75 años.

Los hospitales de origen de los aislamientos fueron el CHUAC (n=1) y Lucus Augusti (n=1). Este porcentaje es inferior al total de España (0'7%) y a la media europea (0'2%), según consta en el informe del EARS-N 2013.

Carbapenemes. Ertapenem

Se estudió la no sensibilidad a ertapenem en 4307 aislamientos, 99'3%. De ellos el 0'3% fueron no sensibles. No hubo diferencias entre hombres y mujeres, y la prueba de tendencia lineal en relación a los grupos de edad fue no significativa. Tampoco se observan diferencias significativas entre los hospitales de origen de los aislamientos.

El índice kappa entre la sensibilidad a imipenem y ertapenem fue 0'33 que indica concordancia débil, eso puede explicar que solo haya dos aislamientos con sensibilidad intermedia para imipenem y sin embargo haya 11 aislamientos con sensibilidad intermedia/no sensible a ertapenem.

Aminoglucósidos. Gentamicina

Se estudio la no sensibilidad de *E. coli* a gentamicina en 4336 de 4337 aislamientos, prácticamente 100% de los datos. El porcentaje global de no sensibilidad fue del 15'5%. Estos datos son casi idénticos a los notificados en España al EARS-N 2013, 15'4%. De todos modos las resistencias en Galicia son muy superiores que las de la media europea que relata el informe del EARS-N de ese mismo año en que los valores son del 9'9%.

Existieron diferencias estadísticamente significativas respecto al sexo, siendo mas frecuentes en el sexo masculino. No existieron diferencias respecto a la edad, prueba de tendencia lineal no significativa.

En el hospital Lucus Augusti el porcentaje de no sensible fue estadísticamente significativo en relacion al resto de los hospitales. Ver anexo 5.

Aminoglucósidos. Tobramicina

Se estudió la no sensibilidad de *E. coli* a tobramicina en 3.888 aislamientos, 89'7% del total. El porcentaje global de no sensibilidad fue del 20'1%. El hospital POVISA no notificó datos de sensibilidad a tobramicina.

Existen diferencias estadísticamente significativas en relación al sexo y a la edad, prueba de tendencia lineal de la edad estadísticamente significativa.

También hubo diferencias entre los hospitales con mayor porcentaje de no sensible en el CHUS.

Aminoglucósidos. Amikacina

Se estudió la no sensibilidad de *E. coli* a amikacina en 4.654, 98'9% del total. La no sensibilidad global fue del 4'3%.

Hubo diferencias significativas respecto a la edad, con un aumento de las resistencias paralelo al de la edad (prueba de tendencia lineal $p=0'01$). Respecto al sexo, son más frecuente en el sexo masculino y esas diferencias son estadísticamente significativas ($p=0'002$)

El test de concordancia entre las no sensible a aminoglucósidos fue de 0'4, lo cual indica que es moderada.

Cotrimoxazol.

Se estudió la no sensibilidad a cotrimoxazol en 4.334 aislamientos, 99'9%. La no sensibilidad global fue del 30'7%.

No hubo diferencias estadísticamente significativas en relación a la edad. Test de tendencia lineal no significativo. Respecto al sexo, hubo mayor porcentaje de aislamientos no sensibles en el sexo masculino con diferencias estadísticamente significativas en relación con las mujeres.

En el CHUO y en POVISA hubo diferencias significativas en relación con el resto de los hospitales.

Multirresistencia.

Para analizar la multirresistencia y compararla con los datos del EARS-N correspondientes al año 2014, se eligieron los siguientes antibioticos testigos:

Aminopenicilinas: ampicilina, aminoglucosidos: gentamicina, cefalosporinas de 3a generacion: cefotaxima, fluorquinolonas:ciprofloxacino y carbapenemes: imipenem.

Un tercio de los aislamientos son sensibles a todos los antibioticos estudiados. Después, figuran los de sensibilidad a un único antibiótico, teniendo en cuenta que el mayor porcentaje de no sensibles se documentó en aminopenicilinas dado a su excesivo uso en nuestra CC.AA.

El porcentaje de las no sensible de *E. coli* a carbapenemes en nuestro medio es muy bajo, solo ocurrió en dos aislamientos y ambos se acompañaban de no sensibilidad en otros grupos de antibioticos, aunque no hubo ningún aislamiento fue no sensible a todos los antibióticos estudiados.

Aunque si en vez de imipenem escogiéramos ertapenem, el porcentaje de no sensibles sería mayor.

En el informe del EARS-N del 2014, figuran 19 aislamientos no sensible a los 5 antibióticos estudiados. Destaca la estabilidad en varios antibioticos/combinaciones estudiados.

INFORME SOGAMIC SOBRE RESISTENCIAS A ANTIMICROBIANOS EN GALICIA 2013/2014

ANEXO 1. Porcentaje y/o número de aislamientos no sensibles de *S. aureus* durante 2007 a 2014, por hospital

Ciprofloxacino	2007/2008	2009/2010	2011/2012	2013/2014	Gentamicina	2007/2008	2009/2010	2011/2012	2013/2014
Hospital			Levofloxacino	cipro/levo	Hospital				
CHOP	-	16	30	20	CHOP	3	6,5	1	3
CHUO	43	30	32	33	CHUO	9	5	7	7
CHUAC	22	21	22	18	CHUAC	7	7,4	10	3
CHUS	26	29	24	22	CHUS	3	2	24	5
HCCo	17	27	22	24	HCCo	0	0	0	6
HFE	20	19	19	16	HFE	16	7	7	8
CHUVI	28	32	29	30	CHUVI	3	6	7	3
HCBa	56	75	66	-	HCBa	0	4	2'5	-
HULA	23	23	19	-	HULA	6	7	5	7
POVISA	-	-	-	8	POVISA	-	-	-	2
Cotrimoxazol	2007/2008	2009/2010	2011/2012	2013/2014	Vancomicina	2007/2008	2009/2010	2011/2012	2013/2014
Hospital					Hospital				
CHOP	0	2	0	1	CHOP	0	0	0	0
CHUO	3	1	0	1	CHUO	0	0	0	0
CHUAC	2	2	4'7	1	CHUAC	0	0	0	0
CHUS	1	0	0'3	0,3	CHUS	0	0	0	0
HCCo	0	0	0	3	HCCo	0	0	0	0
HFE	0	2	0	2	HFE	0	0	0	0
CHUVI	3	0	0'3	1	CHUVI	2 cepas*	0	1 cepa*	0
HCBa	2	0	0	-	HCBa	0	0	0	0
HULA	3	0	0'3	0,5	HULA	0	0	1 cepa**	0
POVISA	-	-	-	0	POVISA	-	-	-	0
Meticilina	2007/2008	2009/2010	2011/2012	2013/2014	Linezolid	2007/2008	2009/2010	2011/2012	2013/2014
Hospital					Hospital				
CHOP	20	13	29	24	CHOP	0	0	0	0
CHUO	42	26	31	30	CHUO	0	0	0	0
CHUAC	20	18	22	14	CHUAC	0	0	0	0
CHUS	22	24	24	20	CHUS	0	0	0	0
HCCo	17	27	28	15	HCCo	0	0	0	0
HFE	12	9	16	14	HFE	0	0	0	0
CHUVI	20	27	27	25	CHUVI	1 cepa	0	0	1 cepa
HCBa	57	57	66	-	HCBa	0	0	0	0
HXLU	19	19	20	27	HXLU	0	0	0	0
POVISA	-	-	-	7	POVISA	-	-	-	0
Eritromicina	2007/2008	2009/2010	2011/2012	2013/2014	Daptomicina	2007/2008	2009/2010	2011/2012	2013/2014
Hospital					Hospital	-	-	-	
CHOP	-	-	-	20	CHOP	-	-	-	0
CHUO	-	-	-	32	CHUO	-	-	-	1 cepa
CHUAC	-	-	-	15	CHUAC	-	-	-	0
CHUS	-	-	-	26	CHUS	-	-	-	0
HCCo	-	-	-	15	HCCo	-	-	-	0
HFE	-	-	-	25	HFE	-	-	-	0
CHUVI	-	-	-	57	CHUVI	-	-	-	0
POVISA	-	-	-	25	POVISA	-	-	-	0
HXLU	-	-	-	23	HXLU	-	-	-	0

INFORME SOGAMIC SOBRE no sensible A ANTIMICROBIANOS EN GALICIA 2013/2014

ANEXO 1.

Casos/100.000 habitantes de las infecciones por *S. aureus* 2007 a 2014.

Bienio	ciprofloxacino							linezolid	vancomicina ¹
	daptomicina	eritromicina	gentamicina	levofloxacino	cotrimoxazol	metilina	rifampicina		
SEXO HOMBRE									
2007/2008	-	-	3'3	14'8	0'6	15'0	-	0'07	0
2009/2010	-	-	3'9	12'8	0'5	13'8	-	0	0
2011/2012	-	-	6'8	12'8	0'5	19'1	0'7	0	0'1
2013/2014	0	18'9	3'2	7'2	0'8	15'8	0'2	0	0
SEXO MUJER									
Bienio	Ciprofloxacino								vancomicina
	Daptomicina	Eritromicina	Gentamicina	levofloxacino	Cotrimoxazol	Metilina	Rifampicina	Linezolid	
2007/2008	-	-	1'7	6'9	0'5	7'4	-	0	0
2009/2010	-	-	2'2	7'1	0'2	8'6	-	0	0
2011/2012	-	-	3'3	7'0	0'2	10'4	0'2	0	0
2013/2014	0'04	9'6	1'8	3'4	0'1	6'9	0'1	0'07	0

INFORME SOGAMIC SOBRE no sensible A ANTIMICROBIANOS EN GALICIA 2013/2014

EDAD 0 A 4 AÑOS									
Ciprofloxacino									
Bienio	Daptomicina	Eritromicina	Gentamicina	levofloxacino	Cotrimoxazol	Meticilina	Rifampicina	Linezolid	vancomicina
2007/2008	-	-	5'6	6'5	0'9	7'5	-	0	0
2009/2010	-	-	0'9	3'6	0	2'7	-	0	0
2011/2012	-	-	2'7	2'7	0	3'6	0	0	0
2013/2014	0	11'2	0	0'9	0	1'9	0	0	0
EDAD 5 A 14 AÑOS									
Ciprofloxacino									
Bienio	Daptomicina	Eritromicina	Gentamicina	levofloxacino	Cotrimoxazol	Meticilina	Rifampicina	Linezolid	vancomicina
2007/2008	-	-	5'6	6'5	0'9	7'5	-	0	0
2009/2010	-	-	0	1'0	0	0	-	0	0
2011/2012	-	-	0	7'19	0'9	0'5	0	0	0
2013/2014	0	3'6	0	0	0	0'5	0	0	0

INFORME SOGAMIC SOBRE no sensible A ANTIMICROBIANOS EN GALICIA 2013/2014

15 a 44 AÑOS									
Ciprofloxacino									
Bienio	Daptomicina	Eritromicina	Gentamicina	levofloxacino	Cotrimoxazol	Meticilina	Rifampicina	Linezolid	vancomicina
2007/2008	-	-	0'6	2'2	0	2'0	-	0	0
2009/2010	-	-	0'4	0'7	0'08	0'8	-	0	0
2011/2012	-	-	0'7	7'2	0'3	2'1	0	0	0
2013/2014	0	2'6	0'5	1'0	0'4	1'4	0'04	0	0
45 A 64 AÑOS									
2007/2008	-	-	1'5	6'5	0'4	6'7	-	0	0
2009/2010	-	-	3'0	7'8	0'7	9'5	-	0	0
2011/2012	-	-	4'5	0	0	10'2	0'3	0	0
2013/2014	0	11'5	2'2	4'3	0'6	8'4	0'1	0	0
65 A 74 AÑOS									
2007/2008	-	-	5'2	22'4	1'4	23'1	-	0	0
2009/2010	-	-	6'2	20'5	1'0	23'6	-	0	0
2011/2012	-	-	7'7	26'7	1'0	25'7	1'0	0	0'35
2013/2014	0	24'0	5'3	10'3	0'3	21'4	0'04	0'33	0

INFORME SOGAMIC SOBRE no sensible A ANTIMICROBIANOS EN GALICIA 2013/2014

MÁS DE 75 AÑOS									
Ciprofloxacino									
Bienio	Daptomicina	Eritromicina	Gentamicina	levofloxacino	Cotrimoxazol	Meticilina	Rifampicina	Linezolid	vancomicina
2007/2008	-	-	7'7	41'0	1'6	42'9	-	0'3	0
2009/2010	-	-	11'8	44'3	0'3	52'5	-	0	0
2011/2012	-	-	20'4	60'1	1'4	58'3	2'3	0	0'29
2013/2014	0'04	52'5	8'3	19'5	0'9	46'8	0'1	0	0

INFORME SOGAMIC SOBRE no sensible A ANTIMICROBIANOS EN GALICIA 2013/2014

ANEXO 2.

Porcentaje de no sensibilidad de *P. aeruginosa* por hospital. Bienio 2013/2014.

2013/2014	piperacilina+ tazobactam	ciprofloxacino	ceftazidima	cefepime	imipenem	meropenem	gentamicina	tobramicina	amikacina	colistina
Hospital										
CHOP	-	58'5 (p=0'0001)	33'3 (p=0'002)	31'7 (p=0'03)	43'9 (p=0'0007)	47'5 (p=0'0005)	40'5 (p=0'007)	40'5 (p<0'0001)	14'3	0'0
CHUO	11'9	38'1	7'1	14'3	11'9	11'9	14'3	2'4 (p=0'02)	2'4	5'7 (2 no sensible)
CHUAC	9'4 (p=0'04)	23'4	7'8 (p=0'02)	14'1	25'4	17'9	14'1	3'1 (p=0'009)	4'7	13'5* (p=0'002)
CHUS	21'9	18'8	17'2	23'4	21'9	18'8	20'3	10'9	4'8	1'6*
HCCo	0'0	20	0'0	10'0	10'0	25	20	0'0	10	25'0* (p=0'04)
HFE	30'0	35	30	41'7 (p=0'005)	30'0	30'0	40	10'0	0'0	0'0
CHUVI	20'5	25'5	21'6	18'6	21'6	20'4	22'4	15'2	8'3	0'0
HULA	20'9	19'6	13'7	20'8	14'0	16'7	31'8	15'6	13'7	8'6
POVISA	38'5 (p=0'04)	23'1	30'8	31'6	23'1	23'1	23'1	16'7	0'0	0'0
TOTAL	18	28'7	17'1	19'7	23'1	22'1	23'9	13'0	7'3	4'4

*: cepas con sensibilidad intermedia.

INFORME SOGAMIC SOBRE no sensible A ANTIMICROBIANOS EN GALICIA 2013/2014

ANEXO 2.

Porcentaje de no sensibilidad de *P. aeruginosa* por sexo. Bienio 2013/2014

2013/2014	piperacilina+ tazobactam	ciprofloxacino	ceftazidima	cefepime	imipenem	meropenem	gentamicina	tobramicina	amikacina	colistina
SEXO										
hombre	17'0	26'0	16'9	21'6	23'1	21'8	20'4	10'4	4'7	4'7
mujer	20'0	33'9	17'4	16'1	22'9	22'7	30'5 (P=0'03)	18'3	12'4 (p=0'01)	4'0
TOTAL	18'0	28'7	17'1	19'7	23'1	22'1	23'9	13'0	7'3	4'4

Porcentaje de no sensibilidad de *P. aeruginosa* por grupo de edad. Bienio 2013/2014

2013/2014	piperacilina+ tazobactam	ciprofloxacino	ceftazidima	cefepime	imipenem	meropenem	gentamicina	tobramicina	amikacina	colistina
Grupo edad (años)										
0 a 4	50	50'0	50'0	50'0	50'0	50'0	50'0	50'0	100	0'0
5 a 14	0'00	0'0	0'0	0'0	0'0	0'0	100	0	0'0	0'0
15a 44	15'0	28'6	24'1	24'1	35'7	33'3	25'0	18'5	0'0	0'0
45 a 64	24'2	44'6 (p=0'0007)	21'6	23'9	39'7 (p=0'0002)	37'1	34'2 (p=0'01)	23'9 (p=0'002)	9'7	9'5 (p=0'02)
65 a 74	15'9	21'9	17'7	17'8	16'0	13'5	22'6	9'7	11'6	3'9
≥75	16'5	25'3	13	17'8	16'9	17'19	18'7 (p=0'04)	8'7	4'3	3'2
TOTAL	18'0	28'7	17'1	19'7	23'1	22'1	23'9	13'0	7'3	4'4

INFORME SOGAMIC SOBRE no sensible A ANTIMICROBIANOS EN GALICIA 2013/2014

ANEXO 2.

Casos/100.000 habitantes de las infecciones por *P. aeruginosa* 2013 a 2014.

2013/2014	piperacilina+tazobactam	ciprofloxacino	ceftazidima	cefepime	imipenem	meropenem	gentamicina	tobramicina	amikacina	colistina
Grupo edad (años)										
0 a 4	0'9	0'9	0'9	0'9	0'9	0'9	0'9	0'9	0'9	0
5 a 14	0	0	0	0	0	0	0'5	0	0	0
15a 44	0'3	0'8	0'7	0'7	1'0	0'9	0'7	0'5	0	0
45 a 64	2'0	4'3	2'1	2'2	3'9	3'4	3'3	2'2	0'8	0'8
65 a 74	4'3	7'0	5'7	5'3	5'0	4'0	7'0	3'0	3'3	1'0
≥75	6'3	11'1	5'7	7'8	7'1	7'1	8'0	3'7	1'7	1'1
Sexo										
Hombre	2'6	4'6	3'0	3'7	4'0	3'6	3'5	1'8	0'8	0'7
Mujer	1'4	2'9	1'5	1'3	1'9	1'8	2'5	1'5	0'9	0'3

INFORME SOGAMIC SOBRE no sensible A ANTIMICROBIANOS EN GALICIA 2013/2014

ANEXO 3.

Porcentajes de *K. pneumoniae* no sensible por sexo. Bienio 2013/2014.

2013/2014	Amoxi-clavulánico	ciprofloxacino	ceftazidima	cefotaxima	imipenem	ertapenem	gentamicina	tobramicina	amikacina	cotrimoxazol
Grupo sexo										
hombres	26'1	21'5	17'3	16'7	1'9	5'2	8'7	12'1	5'2	22'1
mujeres	22'2	18'1	11'6	12	2'8	3'8	6'9	10'4	3'2	19'1
TOTAL	24'7	20'2	15'2	15'0	2'2	4'7	8'1	11'5	4'5	21'0

Porcentaje de no sensible de *K. pneumoniae* por grupo de edad. Bienio 2013/2014

2013/2014	Amoxi-clavulánico	ciprofloxacino	ceftazidima	cefotaxima	imipenem	ertapenem	gentamicina	tobramicina	amikacina	cotrimoxazol
Grupo edad (años)		Test tendencia lineal p=0'01								
0 a 4	25	12'5	25	25	0	0	12'5	14'3	0	50 (p=0'04)
5 a 14	0'0	0'0	100	0	0	0	0	0	0	100
15 a 44	21'3	14'9	12'8	12'8	0	0	6'4	11'1	2'1	17'0
45 a 64	21'3	12'6	14'2	13'4	2'4	4'7	6'3	8'2	3'1	15'0
65 a 74	24'3	24'1	15'4	14'7	2'9	4'5	5'8	13'9	8'8	25'7
≥75	27'1)	23'2	15'4	16'0	2'3	5'8	10'3	11'7	3'4	20'9
TOTAL	24'7	20'2	15'2	15'0	2'2	4'7	8'1	11'5	4'5	21'0

INFORME SOGAMIC SOBRE no sensible A ANTIMICROBIANOS EN GALICIA 2013/2014

ANEXO 3.

Porcentaje de *K. pneumoniae* no sensible por hospital. Bienio 2013/2014

2013/2014	Amoxi-clavulánico	ciprofloxacino	ceftazidima	cefotaxima	imipenem	ertapenem	gentamicina	tobramicina	amikacina	cotrimoxazol
Hospital										
CHOP	30'2	22'6	18'9	18'9	1'9	5'9	9'4	11'3	3'8	26'4
CHUO	34'4 (p=0'01)	24'7	9'7	9'7	0'0	2'2	2'2 (p=0'02)	1'1 (p=0'0006)	0'0	20'4
CHUAC	19'6	15'2	13'4	13'4	5'4 (p=0'01)	8'9 (p=0'01)	2'7 (p=0'01)	11'6	8'9 (p=0'01)	15'2
CHUS	26'1	29'2 (p=0'008)	24'1 (p=0'003)	24'1 (p=0'002)	1'8	4'4	13'3 (p=0'02)	18'6 (p=0'007)	6'3	31'0 (p=0'003)
HCCo	23'1	15'4 (p=0'04)	15'4	15'4	7'7	15'4	0'0	15'4	0'0	7'7
HFE	13'3	10'0	10'3	10'0	0'0	0'0	6'7	6'9	0'0	20'0
CHUVI	19'3	14'8	12'6	12'5	2'3	3'4	5'7	7'7	1'1	13'8
HULA	25'4	20'3	12'7	11'1	1'6	3'3	17'2 (p=0'004)	17'2	9'4 (p=0'04)	23'4
POVISA	23'5	11'8	17'6	17'6	0'0	0'0	11'8	Nc	0'0	17'6
TOTAL	24'7	20'2	15'2	15'0	2'2	4'7	8'1	11'5	4'5	21'0

INFORME SOGAMIC SOBRE no sensible A ANTIMICROBIANOS EN GALICIA 2013/2014

ANEXO 3.

Casos/100.000 habitantes de las infecciones por *K. pneumoniae* 2013 a 2014.

2013/2014	Amoxi-clavulánico	ciprofloxacino	ceftazidima	cefotaxima	imipenem	ertapenem	gentamicina	tobramicina	amikacina	cotrimoxazol
Grupo edad (años)										
0 a 4	0'07	0'07	0'07	1'9	0	0	0'9	0'9	0	3'7
5 a 14	0	0	0'04	0	0	0	0	0	0	0'5
15a 44	0'4	0'4	0'2	0'6	0	0	0'3	0'4	0'04	0'8
45 a 64	1'0	1'0	0'7	2'2	0'1	0'8	1'1	1'2	0'1	2'5
65 a 74	1'2	1'2	0'8	6'7	0'1	2'0	2'7	5'7	0'4	11'7
≥75	2'6	2'6	1'5	12'1	0'2	4'3	7'8	8'0	0'3	15'8
Sexo										
Hombre	3'5	6'0	2'3	4'6	0'3	1'4	1'2	2'9	0'7	6'1
Mujer	1'7	2'7	0'9	1'8	0'2	0'6	0'5	1'4	0'3	2'9

ANEXO 4.

Porcentajes de *E. coli* no sensible por sexo. Bienio 2013/2014

2013/2014	Ampicilina	Amoxicilina-clavulánico	ciprofloxacino	cefotaxíma	imipenem	ertapenem	gentamicina	tobramicina	amikacina	cotrimoxazol
Grupo sexo										
hombres	63'9 (p<0'0001)	32'1 (p=0'0004)	39'4 (p<0'0001)	14'2 (p=0'003)	2 (cepas)	0'4	17'4 (p=0'0003)	22'9 (p<0'0001)	5'2 (p=0'002)	32'2 (p=0'02)
mujeres	57'3	27'2	30'6	11'2	0	0'1	13'3	16'9	3'4	29'0
TOTAL	60'8	29'8	35'2	12'8	0'05	0'3	15'5	20'1	4'3	30'7

INFORME SOGAMIC SOBRE no sensible A ANTIMICROBIANOS EN GALICIA 2013/2014

ANEXO 4.

Porcentaje de *E. coli* no sensible por grupo de edad. Bienio 2013/2014

2013/2014	Ampicilina	Amoxicilina-clavulánico	ciprofloxacino	cefotaxima	imipenem	ertapenem	gentamicina	tobramicina	amikacina	cotrimoxazol
Grupo edad (años)		Prueba de tendencia lineal (p=0'02)	Prueba de tendencia lineal (p<0'0001)	Prueba de tendencia lineal (p<0'0001)				Prueba de tendencia lineal (p=0'04)	Prueba de tendencia lineal (p=0'01)	
0 a 4	66'2	23'1	10'8	4'6	0'0	0'0	12'3	16'7	1'4	30'8
5 a 14	42'9	14'3	14'3	14'3	0'0	0'0	14'3	16'7	0'0	42'9
15 a 44	62'8	22'8	26'0	6'4	0'0	0'0	11'6	15'7	4'1	30'8
45 a 64	59'8	29'5	30'9	11'0	0'0	0'2	15'7	19'0	3'4	31'6
65 a 74	63'6	31'0	36'5	12'9	0'0	0'3	15'7	20'1	4'3	32'2
≥75	59'7	30'4	38'2	14'3	0'1	0'3	15'8	21'0	5'0	29'7
TOTAL	60'8	29'8	35'2	12'8	0'05	0'3	15'5	20'1	4'3	30'7

INFORME SOGAMIC SOBRE no sensible A ANTIMICROBIANOS EN GALICIA 2013/2014

ANEXO 4.

Porcentaje de *E. coli* no sensible por hospital. Bienio 2013/2014

2013/2014	Ampicilina	Amoxicilina-clavulánico	ciprofloxacino	cefotaxima	imipenem	ertapenem	gentamicina	tobramicina	amikacina	cotrimoxazol
Hospital										
CHOP	58'8	28'9	32'6	14'2	0	0'2	14'1	19'9	6'1 (p=0'02)	27'2
CHUO	63'2	31'5	44'6 (p<0'00001)	13'9	0	0'2	17'2	23'1	6'6 (p=0'005)	36'0 (p=0'003)
CHUAC	60'4	30'1	33'9	12'5	1 cepa	0'3	14'6	17'3 (p=0'02)	3'8	29'2
CHUS	61'6	32'3	34'5	18'9 (p<0'00001)	0	0'5	16'8	23'8 (p=0'03)	5'8 (p=0'02)	33'3
HCCo	61'7	39'1 (p=0'01)	30'1	16'5	0	0'8	16'5	18'8	2'3	30'8
HFE	62'1	26'9	31'7	11'9	0	0	12'6	18'5	7'5 (p=0'005)	28'5
CHUVI	59'1	29'6	34'5	13'0	0	0'3	13'6	20'9	2'7 (p=0'02)	29'2
HULA	63'4	28'8	37'3	7'2 (p<0'00001)	1 cepa	0'3	17'9 (p=0'04)	19'1	1'4 (p<0'00001)	33'3
POVISA	49'3 (p=0'004)	19'3 (p=0'005)	21'4 (p<0'00001)	7'9	0	0	15'7	-	0'7 (p=0'03)	22'1 (p=0'02)
TOTAL	60'8	29'8	35'2	12'8	0'05	0'3	15'5	20'1	4'3	30'7

INFORME SOGAMIC SOBRE no sensible A ANTIMICROBIANOS EN GALICIA 2013/2014

ANEXO 4.

Casos/100.000 habitantes de las infecciones por *E. coli* 2007/2014

MUJERES										
Bienio	ampicilina	Amoxicilina clavulánico	Ciprofloxacino	Cefotaxima	Imipenem	Ertapenem	Gentamicina	tobramicina	Amikacina	cotrimoxazol
2007/2008	47'9	16'8	22'4	6'4	-	-	7'3	-	0'8	22'0
2009/2010	61'8	28'3	32'1	11'5	-	-	11'3	-	2'2	31'7
2011/2012	75'3	36'2	41'2	15'3	-	-	19'5	-	4'1	41'0
2013/2014	82'4	39'0	44'0	16'1	0	0'07	19'2	11'3	5'2	41'7
HOMBRES										
2007/2008	68'1	23'7	35'6	11'9	-	-	13'3	-	0'7	30'7
2009/2010	90'0	39'0	17'4	52'3	-	-	16'0	-	2'7	45'7
2011/2012	103'7	48'6	63'1	20'5	-	-	29'1	-	6'0	57'6
2013/2014	110'1	55'3	67'9	24'4	0'15	0'33	27'9	17'1	9'6	26'8

INFORME SOGAMIC SOBRE no sensible A ANTIMICROBIANOS EN GALICIA 2013/2014

ANEXO 4.

Casos/100.000 habitantes de las infecciones por *E. coli* 2007/2014

EDAD 0 A 4 AÑOS										
Bienio	Amoxicilina									
	ampicilina	clavulánico	Ciprofloxacino	Cefotaxima	Imipenem	Ertapenem	Gentamicina	tobramicina	Amikacina	cotrimoxazol
2007/2008 ¹	12'1	2'9	2'9	1'3	-	-	1'9	-	0'3	5'1
2009/2010	27'0	4'5	1'8	1'8	-	-	2'7	-	0	6'3
2011/2012	35'8	9'8	8'0	5'4	-	-	7'2	-	1'8	16'1
2013/2014	40'2	14'0	6'6	2'8	0	0	7'5	6'6	0'9	18'7
EDAD 5 A 14 AÑOS										
2007/2008	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2009/2010	0'5	0	0	0'5	-	-	0	-	0	0'5
2011/2012	2'8	0	1'4	0	-	-	0'9	-	0	2'3
2013/2014	1'4	0'45	0'5	0'45	0	0	0'5	0'45	0	1'4

¹ En el bienio 2007/2008 las no sensibilidades están contempladas para el grupo de edad de 0 a 14 años

INFORME SOGAMIC SOBRE no sensible A ANTIMICROBIANOS EN GALICIA 2013/2014

EDAD 15 A 44 AÑOS										
Bienio	ampicilina	Amoxicilina clavulánico	Ciprofloxacino	Cefotaxima	Imipenem	Ertapenem	Gentamicina	tobramicina	Amikacina	cotrimoxazol
2007/2008	10'5	3'9	5'0	1'4	-	-	1'8	-	0'2	6'6
2009/2010	13'7	5'1	4'7	1'4	-	-	2'1	-	0'4	5'8
2011/2012	14'1	5'7	5'7	1'5	-	-	3'8	-	0'7	7'5
2013/2014	15'5	5'6	6'4	1'6	0	0	2'9	3'4	1'1	7'6
EDAD 45 A 64 AÑOS										
2007/2008	45'1	15'3	20'4	5'6	-	-	7'6	-	0'4	22'4
2009/2010	56'8	24'2	32'5	11'3	-	-	10'3	-	1'4	28'4
2011/2012	71'4	33'8	38'0	14'1	-	-	20'7	-	3'5	42'1
2013/2014	68'0	33'5	35'1	12'5	0	0'3	17'8	19'0	4'1	35'9
EDAD 65 A 74 AÑOS										
2007/2008	132'9	44'8	67'9	19'3	-	-	28'2	-	1'0	62'0
2009/2010	168'3	75'7	92'0	30'2	-	-	30'9	-	4'5	87'5
2011/2012	159'7	73'9	98'0	25'0	-	-	50'7	-	6'9	93'1
2013/2014	193'9	94'4	111'4	39'4	0	1'0	48'0	55'0	13'1	98'4

INFORME SOGAMIC SOBRE no sensible A ANTIMICROBIANOS EN GALICIA 2013/2014

EDAD MÁS DE 75 AÑOS										
Bienio	ampicilina	Amoxicilina clavulánico	Ciprofloxacino	Cefotaxima	Imipenem	Ertapenem	Gentamicina	tobramicina	Amikacina	cotrimoxazol
2007/2008	233'6	85'4	124'5	43'2	-	-	38'1	-	3'8	94'7
2009/2010	313'0	145'1	189'7	72'4	-	-	62'1	-	13'0	167'4
2011/2012	352'7	174'5	218'2	82'8	-	-	88'5	-	23'2	187'7
2013/2014	382'7	194'9	244'9	91'9	0'6	1'7	101'3	123'1	34'4	190'6

ANEXO 4.

Sensibilidad única y combinada de E. coli a antibióticos. Años 2007 a 2014

SENSIBILIDAD COMBINADA	EARS-NET_2014	GALICIA 2007-2008	GALICIA 2009-2010	GALICIA 2011-2012	GALICIA 2013-2014
Todos sensibles	41'4	37,5	36	35,2	35'2
No sensibilidad única	34'1				29'0
aminopenicilinas	31'6	28,7	24	24,6	25'2
fluoroquinolonas	2'3	3,6	3,4	3,2	3'6
aminoglucósidos	0'2	1,2	0,2	0,3	0'2
carbapenemes	<0'1				0'0
No sensibilidad doble	12'4				17'0
aminopen + fluoroquinolonas	8'4	14,6	14	11,7	12'1
aminopen+cefalosp 3ª	2'3	1,8	2,1	1,8	1'8
aminopen + aminoglucósidos	1'5	1,9	1,8	2,6	2'5
fluoroquinolonas + aminoglucósidos	0'2	0,2	0,4	0,3	0'6
aminopenicilinas+ carbapenemes	<0'1	-	-	-	0'0
aminoglucósidos+ carbapenemes	0'0	-	-	-	0'0
No sensibilidad triple	7'3				15'9
aminopen + fluoroq + aminogluc	3'0	3	5,9	9,5	8'6
aminopen + fluoroq + cefalosp 3ª	3'6	2,3	7,6	6,5	6'9
no sensibilidad triple con carbapenemes	<0'1				0'0
aminopen + aminogluc + cefalosp 3ª	0'4	0,3	0,3	0,6	0'4
No sensibilidad cuádruple	4'7				2'9
Aminopenicilinas+ cefalosporinas 3ª+fluoroquinolonas+ carbapenemes	<0'1	-	-	-	<0'1 (1 aislamiento)
Aminopenicilinas+ cefalosporinas 3ª+aminoglucósidos+carbapenemes	<0'1	-	-	-	<0'1 (1 aislamiento)
Aminopenicilinas+ cefalosporinas 3ª+fluoroquinolonas+aminoglucósidos	4'7	-	-	-	2'9
no sensibilidad total (5 familias de antibióticos)	<0'1 24 (aislamientos)	-	-	-	0'0

INFORME SOGAMIC SOBRE no sensible A ANTIMICROBIANOS EN GALICIA 2013/2014

ANEXO 4.

Evolución del porcentaje de no sensible a *E. coli* 2007/2014 por hospital

Amikacina	2007/2008	2009/2010	2011/2012	2013/2014	Gentamicina	2007/2008	2009/2010	2011/2012	2013/2014	Tobramicina	2007/2008	2009/2010	2011/2012	2013/2014
Hospital					Hospital					Hospital				
CHOP	3	4	7	6'1	CHOP	12	9	21	14'1	CHOP	-	-	-	19'9
CHUO	2	6	6	6'6	CHUO	10	13	11	17'2	CHUO	-	-	-	23'1
CHUAC	1	0	2	3'8	CHUAC	10	12	19	14'6	CHUAC	-	-	-	17'3
CHUS	0	1	4	5'8	CHUS	10	9	13	16'8	CHUS	-	-	-	23'8
HCCo	0	6	4	2'3	HCCo	13	8	8	16'5	HCCo	-	-	-	18'8
HFE	3	2	1	7'5	HFE	4	9	14	12'6	HFE	-	-	-	18'5
CHUVI	1	1	2	2'7	CHUVI	16	14	13	13'6	CHUVI	-	-	-	20'9
HCBa	0	0	4	-	HCBa	9	5	14	-	HCBa	-	-	-	-
HULA	1	1	2	1'4	HULA	9	14	14	17'9	HULA	-	-	-	19'1
POVISA				0'7	POVISA	-	-	-	15'7	POVISA	-	-	-	-
Cotrimoxazol	2007/2008	2009/2010	2011/2012	2013/2014	Ciprofloxacino	2007/2008	2009/2010	2011/2012	2013/2014					
Hospital					Hospital									
CHOP	33	35	29	27'2	CHOP	28	32	18	32'6					
CHUO	31	39	35	36'0	CHUO	36	46	43	44'6					
CHUAC	31	35	40	29'2	CHUAC	29	35	40	33'9					
CHUS	25	28	32	33'3	CHUS	25	28	43	34'5					
HCCo	21	23	24	30'8	HCCo	26	39	35	30'1					
HFE	27	15	27	28'5	HFE	37	32	31	31'7					
CHUVI	28	29	32	29'2	CHUVI	26	35	30	34'5					
HCBa	19	26	40	-	HCBa	19	29	49	-					
HULA	32	32	37	33'3	HULA	29	32	37	37'3					
POVISA	-	-	-	22'1	POVISA	-	-	-	21'4					

INFORME SOGAMIC SOBRE no sensible A ANTIMICROBIANOS EN GALICIA 2013/2014

Ampicilina	2007/2008	2009/2010	2011/2012	2013/2014	Ertapenem	2007/2008	2009/2010	2011/2012	2013/2014
					Hospital				
CHOP	55	57	60	58'8	CHOP	-	-	-	0'2
CHUO	61	66	62	63'2	CHUO	-	-	-	0'2
CHUAC	59	68	64	60'4	CHUAC	-	-	-	0'3
CHUS	55	59	58	61'6	CHUS	-	-	-	0'5
HCCo	62	51	58	61'7	HCCo	-	-	-	0'8
HFE	61	56	56	62'1	HFE	-	-	-	0'0
CHUVI	55	63	64	59'1	CHUVI	-	-	-	0'3
HCBa	68	52	64	-	HCBa	-	-	-	-
HULA	59	57	59	63'4	HULA	-	-	-	0'3
POVISA	-	-	-	49'3	POVISA	-	-	-	0'0
Cefotaxima	2007/2008	2009/2010	2011/2012	2013/2014	Imipenem	2007/2008	2009/2010	2011/2012	2013/2014
					Hospital				
CHOP	10	14	8	14'2	CHOP	-	-	-	0'0
CHUO	8	18	13	13'9	CHUO	-	-	-	0'0
CHUAC	8	11	8	12'5	CHUAC	-	-	-	1 cepa
CHUS	10	10	16	18'9	CHUS	-	-	-	0'0
HCCo	6	9	18	16'5	HCCo	-	-	-	0'0
HFE	4	12	11	11'9	HFE	-	-	-	0'0
CHUVI	8	13	14	13'0	CHUVI	-	-	-	0'0
HCBa	14	14	9	-	HCBa	-	-	-	-
HULA	9	10	10	7'2	HULA	-	-	-	1 cepa
POVISA	-	-	-	7'9	POVISA	-	-	-	0'0

APÉNDICE

APROXIMACIÓN AL CONSUMO DE ANTIBIÓTICOS EN GALICIA. 2009 A 2014.

El consumo de antibióticos se estimó a partir de los datos de las recetas facturadas al sistema público de salud. Los datos procedieron de la Subdirección Xeral de Farmacia del Sergas.. Se calcularon las dosis diarias definidas por 1.000 habitantes y día (DHD) desde 2009 a 2014. Así mismo se calcularon los parámetros de calidad de prescripción según lo publicado previamente por ESAC-2007. Esos parámetros figuran en la tabla 5-3.

Tabla 5-3. Parámetro de calidad de prescripción en Galicia 2009/2014

Valores indicadores calidad 2009 a 2014	2014	2013	2012	2011	2010	2009
Consumo de antibacterianos de uso sistémico (J01) expresado en DHD	22'91	21'39	20'88	21'3	21'8	22'6
Consumo de penicilinas (J01C) expresado en DHD	13'84	12'62	12'14	12'34	12'70	13'01
Consumo de cefalosporinas (J01D) expresado en DHD	2'18	2'09	2'07	2'13	2'23	2'47
Consumo de MALIES (J01F) expresado en DHD	2'18	2'09	2'03	2'13	2'15	2'32
Consumo de quinolonas (J01M) expresado en DHD	2'79	2'77	2'95	3'00	2'99	3'06
Consumo de penicilinas sensibles a β -lactamasa (J01CE) como % [a]	0'20	0'22	0'26	0'26	0'25	0'27
Consumo de combinaciones de penicilinas (J01CR) como % [a]	45'76	44'74	44'55	45'06	45'64	45'31
Consumo de cefalosporinas de 3ª e 4ª xeración (J01DD+DE) como % [a]	2'38	2'68	3'05	3'27	3'78	4'19
Consumo de fluoroquinolonas (J01MA) como % [a]	12'12	12'88	14'03	13'98	13'59	13'38
Consumo de PECEMA de amplo espectro / de espectro reducido [b]	152'84	136'8	90'23	92'69	84'68	85'82
Variación estacional do consumo de antibacterianos sistémicos (J01) [c]	20'60	19'55	23'12	23'12	24'54	12'8
Variación estacional do consumo de quinolonas (J01M) [c]	23'28	20'98	28'72	24'27	17'5	-
<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: $[\text{DDD}(\text{fríos})/\text{DDD}(\text{calurosos})-1]*100$. (*): Exceden el valor superior de la distribución de valores de 2004.</p>						

En vista de los resultados se observa un incremento global del consumo de antibióticos en 2014 que ya viene produciéndose desde 2013 en relación con el año 2012 en el que hubo un descenso del consumo. El consumo de penicilinas en general continúa aumentando ligeramente, aunque en su mayor parte lo hacen las penicilinas+inhibidor, que constituyen casi la mitad del consumo total de antibióticos en la comunidad. Esto está de acorde con el aumento de resistencias de amoxicilina con ácido clavulánico sobre todo en algunas Áreas de Xestión Integrada.

Destaca el excesivo aumento de los antibióticos de alto espectro en relación al los de espectro reducido, tanto en el 2013 como en el 2014. Salvo amoxicilina+inhibidor y penicilinas, el resto de los antibióticos permanecen con ligeras oscilaciones, y aunque claritromicina y el consumo porcentual de quinolonas descienden, levofloxacino se incrementó en el 2011 y actualmente su DHD se mantiene constante.

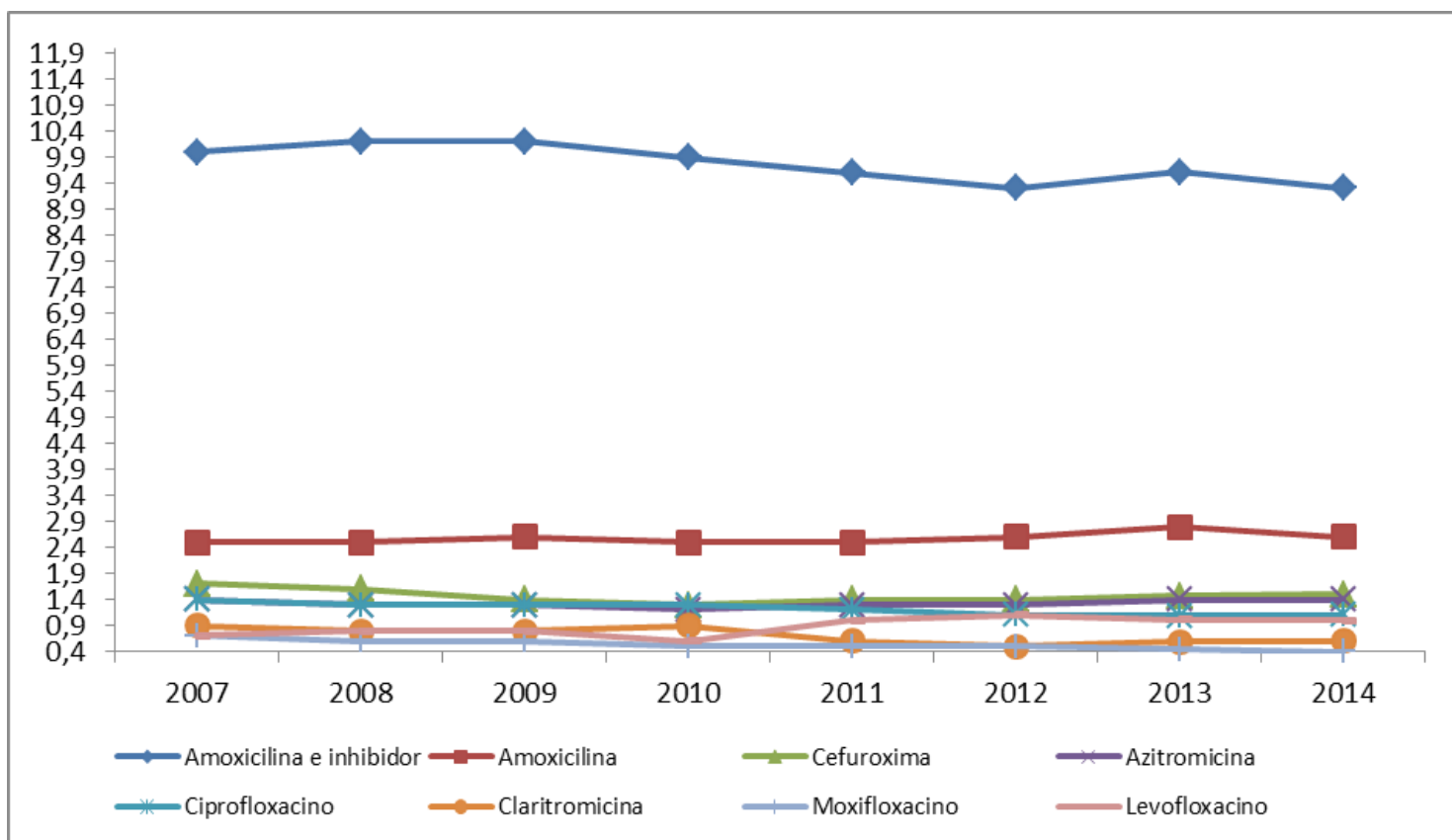


Figura 1. DHD a los principios activos de los principales antibióticos empleados en Atención Primaria. 2007/2014