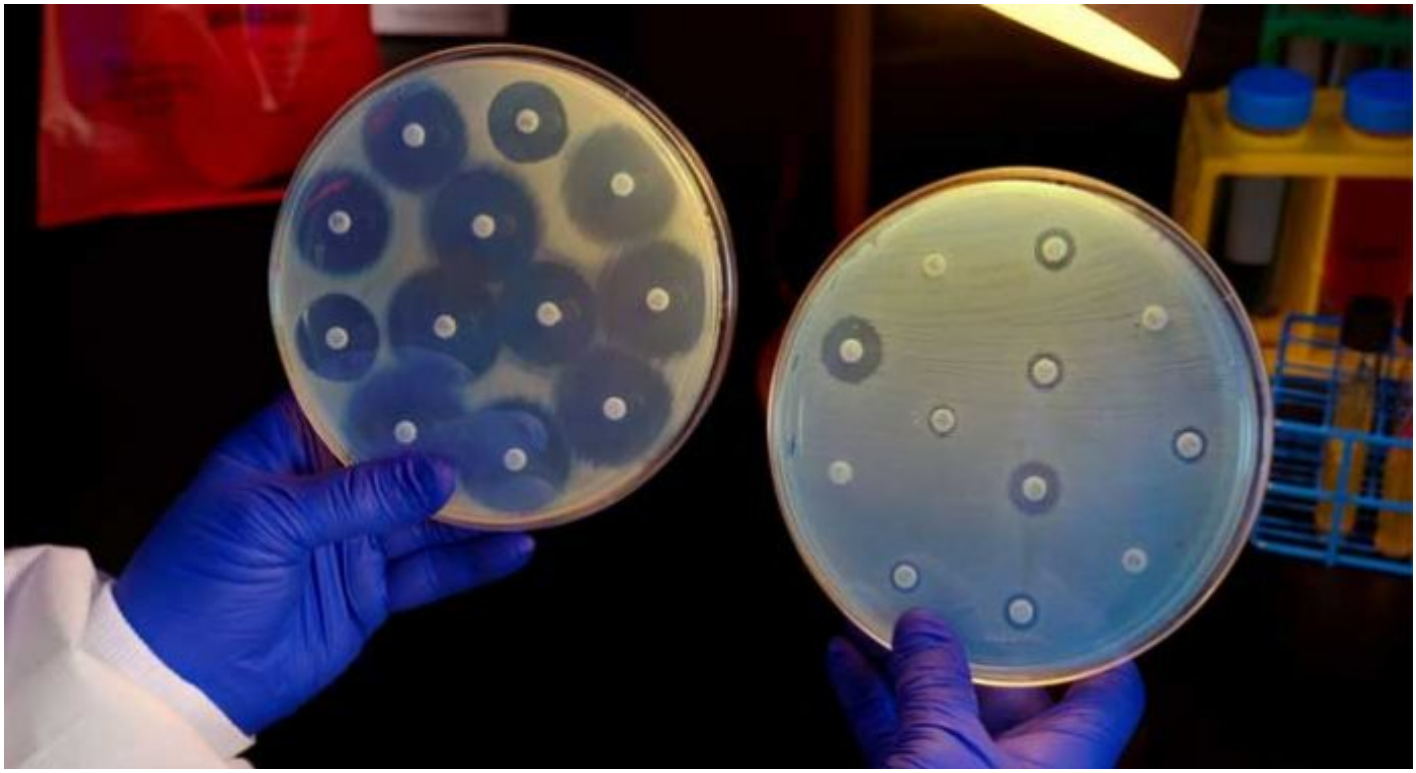
INFORME SOGAMIC SOBRE RESISTENCIAS

A ANTIMICROBIANOS EN GALICIA

AÑOS 2015 y 2016

SOGAMIC

Sociedad Gallega de Microbiología



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

María González Domínguez. Hospital Comarcal O Barco
Marta Serrano López. Hospital da Costa de Burela
Fernando García Garrote. Hospital Universitario *Lucus Augusti*
Francisco José Vasallo Vidal. Complexo Hospitalario Universitario de Vigo
Gema Barbeito Castiñeiras. Complexo Hospitalario Universitario de Santiago
Irene Rodríguez Conde. POVISA
Patricia Álvarez García. Complexo Hospitalario Universitario de Pontevedra
Mª Begoña Fernández Pérez. Complexo Hospitalario Universitario de A Coruña
Mª Fernanda Peña Rodríguez. Hospital Arquitecto Marcide de Ferrol
Mª Isabel Paz Vidal. Complexo Hospitalario Universitario de Ourense
Isabel Losada Castillo. Dirección Xeral de Saúde Pública

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

Staphylococcus aureus. Mª Ángeles Pallarés González. Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra.

Escherichia coli. Mª Begoña Fernández Pérez. C.H.U de A Coruña.

Pseudomonas aeruginosa. Mª Isabel Paz Vidal. C.H.U de Ourense.

Klebsiella pneumoniae. Mª Begoña Fernández Pérez. C.H.U. de A Coruña

Acinetobacter baumannii. Mª Begoña Fernández Pérez. C.H.U. de A Coruña

Enterococcus faecium y Enterococcus faecalis. Francisco Vasallo Vidal. Complejo Hospitalario Universitario de Vigo

Streptococcus pneumoniae. Pedro Miguel Juíz González. Hospital Arquitecto Marcide de Ferrol.

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.

Fecha de edición: Noviembre 2017

Índice

Glosario

Resumen

Introducción

Capítulo 1: Resistencias en *Staphylocccus aureus* en Galicia durante 2015 y 2016.
Introducción. Mecanismos de resistencia. Resultados.

Capítulo 2: Resistencias en *Pseudomonas aeruginosa* en Galicia durante 2015 y 2016.
Introducción. Mecanismos de resistencia. Resultados.

Capítulo 3: Resistencias en *Klebsiella pneumoniae* en Galicia durante 2015 y 2016.
Introducción. Mecanismos de resistencia. Resultados.

Capítulo 4: Resistencias en *Escherichia coli* en Galicia durante 2015 y 2016.
Introducción. Mecanismos de resistencia. Resultados.

Capítulo 5: Resistencias en *Acinetobacter baumannii* en Galicia durante 2015 y 2016.
Introducción. Mecanismos de resistencia. Resultados.

Capítulo 6 y 7: Resistencias en *Enterococcus* sp. en Galicia durante 2015 y 2016.
Introducción. Mecanismos de resistencia.

Capítulo 6: Resistencias en *Enterococcus faecialis* en Galicia durante 2015 y 2016.
Resultados.

Capítulo 7: Resistencias en *Enterococcus faecium* en Galicia durante 2015 y 2016.
Resultados.

Capítulo 8: Resistencias en *Streptococcus pneumoniae* en Galicia durante 2015 y 2016.
Introducción. Mecanismos de resistencia. Resultados.

Anexos:

Anexo 1:

Porcentaje de no sensibilidad de *S. aureus* durante 2007 a 2016, por hospital.

Casos/100.000 habitantes de las infecciones por *S. aureus 2007 a 2016.*

Anexo 2:

Porcentaje de no sensibilidad de *P. aeruginosa* durante 2013 a 2016, por hospita.

Casos/100.000 habitantes de las infecciones por *P. aeruginosa 2013 a 2016.*

Anexo 3:

Porcentaje de no sensibilidad de K*. pneumoniae* durante 2013 a 2016 por hospital.

Casos/100.000 habitantes de las infecciones por K*. pneumoniae 2013 a 2016.*

Anexo 4:

Porcentaje de no sensibilidad de *E. coli* durante 2007 a 2016 por hospital.

Casos/100.000 habitantes de las infecciones por *E. coli 2007 a 2016.*

Anexo 5:

Porcentaje de no sensibilidad de *Acinetobacter baumannii* durante 2015 a 2016, por hospital.

Casos/100.000 habitantes de las infecciones por *Acinetobacter baumannii 2015 a 2016.*

Anexo 6:

Porcentaje de no sensibilidad de *Enterococcus faecalis* durante 2015 a 2016 por hospital.

Casos/100.000 habitantes de las infecciones por *Enterococcus faecalis 2015 a 2016.*

Anexo 7:

Porcentaje de no sensibilidad de *Enterococcus faecium* durante 2015 a 2016 por hospital.

Casos/100.000 habitantes de las infecciones por *Enterococcus faecium 2015 a 2016.*

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 (µg/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: Complexo Hospitalario Universitario de Pontevedra
CHUO: Complexo Hospitalario Universitario de Ourense
CHUAC: Complexo Hospitalario Universitario de A Coruña
CHUS: Complexo Hospitalario Universitario de Santiago
HCCo: Hospital Comarcal da Costa
HFe: Hospital Arquitecto Marcide de Ferrol
CHUVI: Complexo Hospitalario Universitario de Vigo
HCBa: Hospital Comarcal do Barco
HULA: Hospital Universitario *Lucus Augusti*
POVISA
HCMonf: Hospital Comarcal de Monforte

RESUMEN

La resistencia a los antimicrobianos es la capacidad de un microorganismo para resistir la acción de uno o más antimicrobianos. En la actualidad supone una amenaza a nivel mundial, prolonga estancias hospitalarias, incrementa costes y aumentan la mortalidad; y, de seguir así, llegará el día en que infecciones que hoy son leves, porque se pueden tratar con antimicrobianos, volverán a ser incurables.

El grupo de trabajo para el Estudio de las resistencias antibióticas en Galicia se creó el 18 de noviembre del año 2008, y desde ese momento elabora informes sobre la situación de la sensibilidad a antibióticos en Galicia. Los informes son bianuales, y se publican en la página web de la Sociedad Gallega de Microbiología (SOGAMIC) y, por extensión, en la página web de la Consellería de Sanidad de Galicia (DXSP). A partir del año 2017, en consonancia con lo recomendado en el Plan español frente a la resistencia a los Antibióticas (PRAN), se publicará un resumen anual y un informe ampliado bianual,

El objetivo de este estudio es 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 el estudio participaron los laboratorios de Microbiología de nueve de los diez hospitales del Sergas además de POVISA, lo cual comprende el 98'2% de la población gallega.

En este documento se presentan los resultados sobre las no sensibilidades a antimicrobianos en Galicia durante los años 2015 y 2016 y se compararon con los resultados obtenidos en los años previos.

Se estudiaron los episodios de enfermedad invasora debidos a *Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella pneumoniae, Escherichia coli, Acinetobacter baumannii, Enterococcus faecalis, Enterococcus faecium y Streptococcus pneumoniae.*

De los años 2015 y 2016 se estudiaron 1429 aislamientos de *S. aureus*, 340 de *P. aeruginosa*, 889 de *K. pneumoniae, 4822* de *E. coli, 19* de *A. baumannii, 649* de *E. faecalis, 309 de E. faecium* y 533 de *S. pneumoniae.* Se analizaron las variables siguientes: año de aislamiento, centro de procedencia de los datos, grupo de edad, sexo, tipo de muestra, microorganismo y sensibilidad antibiótica para cada uno de los antibióticos seleccionados por cada microorganismo.

En el último bienio se incluyeron tres microorganismos nuevos así como nuevos antibióticos a estudiar en los microorganismos con estudio anterior. Los antibióticos estudiados en el bienio 2015/2016 fueron los siguientes:

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

E. coli: ampicilina, amoxicilina/ácido clavulánico, cefepima, cefotaxima, ciprofloxacino, ertapenem, imipenem, meropenem, amikacina, gentamicina, tobramicina, colistina, fosfomicina y cotrimoxazol.

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

K. pneumoniae: ampicilina, amoxicilina-clavulánico, cefotaxima, cefepime, ertapenem, imipenem, meropenem, gentamicina, amikacina, tobramicina, ciprofloxacino, colistina, fosfomicina y cotrimoxazol.

A. baumannii: gentamicina, tobramicina, amikacina, ciprofloxacino, piperacilina/tazobactam, ceftazidima, imipenem, meropenem, colistina, fosfomicina, tigeciclina.

E. faecalis: ampicilina, vancomicina, linezolid.

E. faecium: ampicilina, vancomicina, linezolid.

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

Los criterios de interpretación de la sensibilidad fueron los de CLSI vigentes en ese momento en todos los hospitales excepto en el CHOP, que se emplean criterios EUCAST. 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 último informe del EARS-N del año 2015, el 84% de los hospitales participantes ya emplean EUCAST.

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.
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.

El resumen de la evolución de las sensibilidades de los diferentes microorganismos estudiados durante el período entre 2007 y 2016 se muestra en las tablas R-1 a R-7.

De la no sensibilidad en *S. aureus* (tabla R-1) destaca que la sensibilidad a meticilina se mantiene estable, pero continúa por encima de la media de la UE. La tendencia a la estabilidad o la tendencia al descenso es la tónica en el resto de países de la UE. Hay que destacar la alta concordancia que tiene la resistencia a meticilina con la resistencia a quinolonas y el aumento de los aislamientos con sensibilidad intermedia a vancomicina, que la mayoría están concentrados en un hospital. No hubo ningún aislamiento vancomicín-resistente. Hay que seguir vigilando el desarrollo de cepas resistentes a vancomicina. La no sensibilidad a linezolid y daptomicina por el momento es anecdótica.

Tabla R-1. Resumen de no sensibilidad de *S. aureus* en porcentajes y/o nº de cepas no sensible a antibióticos estudiados.(I+R).

S. aureus	2007/2008	2009/2010	2011/2012	2013/2014	2015/2016
Meticilina	22	22	26	22	21
Ciprofloxacino	25	25	-	23	-
Levofloxacino	-	-	27	23	23
Cotrimoxazol	1	1	1	1	1
Vancomicina (nº de cepas, no porcentaje)	2**	0	1 VISA*/1 VRSA**	0	5 VISA*
Linezolid (n.º cepas, no porcentaje)	1	0	0	2 cepas	1 cepa
Rifampicina	-	-	1	1	1
Daptomicina (n.º cepas, no porcentaje)	-	-	-	1 cepa	2 cepas
Gentamicina	5	6	9	5	4
Clindamicina	-	-	-	-	17

*: VISA vancomicín intermedia **:VRSA vancomicin resistente

En *E. coli* (tabla R-2) disminuyen los porcentajes de aislamientos no sensibles para todos los antibióticos estudiados, excepto para amikacina. Aún así Galicia está por encima de la media de la UE en no sensibilidad a quinolonas, aminoglucósidos y aminopenicilinas. En cambio, en no sensibilidad a cefalosporinas de 3ª generación y en carbapenemes está por debajo de la media.

En *K. pneumoniae* (tabla R-3) se puede observar como, durante el período 2015/2016, un aumento la no sensibildiad en todos los antibióticos estudiados: en relación al bienio previo, 2013/2014, se duplicaron, cuatriplicaron (amikacina) e incluso más (carbapenemes). En el análisis de las sensibilidades combinadas, un 12'4% de los aislamientos presentaron no sensibilidad cuádruple a cefalosporinas de 3ª generación+quinolonas+carbapenemes+aminoglucósidos, porcentaje muy superior al 4'7% que publicaba el informe del EARS-N del año 2015 para el conjunto de la Unión Europea (UE). El incremento de estos aislamientos más resistentes están localizados en determinadas EOXI. La enfermedad debida a estas cepas multirresistentes podría tratarse con colistina, pero cabe destacar que hubo 5 aislamientos no sensibles a ésta, 4 de ellos en una EOXI con altos porcentajes de resistencia a carbapenemes. Nuevos antibióticos como la ceftazidima-avibactam puede ser una opción terapéutica en casos con resistencia por producción de carbapenemasas.

En 2015/16, la no sensibilidad de *P. aeruginosa* (tabla R-4) a los distintos antibióticos estudiados o se mantiene o disminuye. La reducción en el porcentaje de aislamientos no sensibles en el CHOP en este bienio en comparación con el previo, se debe a que en el período previo coincidió con un brote ya controlado. De todos modos, la no sensibilidad en Galicia está, salvo para piperacilina-tazobactam y tobramicina, por encima de los publicado por el EARS-N en el informe del 2015.

Tabla R-2. Resumen de no sensibilidad de *E. coli* en porcentajes y/o nº de cepas no sensible a antibióticos estudiados.(I+R).

E. coli	2007/2008	2009/2010	2011/2012	2013/2014	2015/2016
Ampicilina	58	60	61	61	58
Amoxicilina clavulánico	20	27	28	30	25
Gentamicina	10	11	16	16	13
Tobramicina	-	-	-	20	15
Amikacina	1	2	3	4	4
Cefotaxima	9	12	12	13	10
Cefepime	-	-	-	-	10
Ciprofloxacino	29	34	34	35	30
Cotrimoxazol	29	32	34	31	29
Imipenem (n.º de cepas no porcentajes)	-	-	-	(2 cepas)	(3 cepas)
Ertapenem	-	-	-	0'3 (11 cepas)	0'1 (5 cepas)

En 2015/2016 se observó una disminución de aislamientos no sensibles de *S. pneumoniae* (tabla R-5), más marcada en penicilina que en eritromicina.

Respecto a *Enterococcus* sp. (tabla-R6), el porcentaje de aislamientos vancomicín-resistentes en *E. faecium* en Galicia es muy bajo en relación con el de España (2'5%) o de la media de la UE (8'3%), según consta en el informe EARS-N del año 2015.

Tabla R-3. Resumen de no sensibilidad de *K. pneumoniae* en porcentajes (I+R).

K. pneumoniae	2013/2014	2015/2016
Amoxicilina clavulánico	25	33
Gentamicina	8	22
Tobramicina	12	29
Amikacina	5	21
Cefotaxima	15	30
Cefepime	-	30
Ciprofloxacino	20	35
Cotrimoxazol	21	35
Imipenem	2	17
Ertapenem	5	20

Tabla R-4. Resumen de no sensibilidad de *P. aeruginosa* en porcentajes.

P. aeruginosa	2013/2014	2015/2016
Piperacilina/tazobactam	18	17
Gentamicina	24	22
Tobramicina	13	13
Amikacina	7	7
Ceftazidima	17	15
Cefepime	20	16
Ciprofloxacino	29	26
Colistina	4	2
Imipenem	23	20
Meropenem	22	19

Las pocas cepas de *A. baumannii* que se aislaron en Galicia en 2015/2016, hace muy difícil valorar los resultados obtenidos.

Según los resultados expuestos, se puede concluir que aunque para algunos microrganismos como *S. aureus, E. coli, S. pneumoniae* y *P. aeruginosa* la no sensibilidad se mantiene estable o en descenso en la mayoría de los antibióticos estudiados, en muchos casos sus valores se encuentran por encima de la media de la UE.

En comparación con el bienio previo, en 2015/2016 hay que destacar el aumento de resistencias para todos los antibióticos de *K. pneumoniae*;

Tabla R-5. Resumen de no sensibilidad de *S. pneumoniae* en porcentajes con criterios meníngeos CLSI.

S. pneumoniae	2007/2008	2009/2010	2011/2012	2013/2014	2015/2016
Penicilina	18	19	19	24	17
Eritromicina	23	24	25	26	23
Levofloxacino	2	1	0'6	1	0'8
Cefotaxima	4	4	0'4	1	0

Tabla R6. Resumen de la no sensibilidad de *Enterococcus* spp. 2015/2016 en porcentajes.

2015/2016	Ampicilina	Linezolid	Vancomicina
E. faecalis	0'2	1	0'2
E. faecium	89	2	1

Tabla R7. Resumen de la no sensibilidad de *A. baumannii* 2015/2016 en porcentajes.

2015/2016	Piperacilina Tazobactam	Ceftazidima	Gentamicina	Amikacina	Ciprofloxacino	Imipenem	Meropenem	Tigeciclina	Colistina
A. baumannii	36	37	21	31	21	16	23	0	17

Resistencias a antimicrobianos en Galicia durante 2015 y 2016

INTRODUCCIÓN

Este estudio se centra en formas invasoras de las enfermedades producidas por *S. pneumoniae*, *S. aureus, K. pneumoniae, P. aeruginosa, E. coli, A. baumannii, E. faecalis* y *E. faecium*. 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 2015.

Se determinó escoger solo el primer aislamiento por paciente, independientemente de su espectro de sensibilidad.

Los datos notificados por cada uno de los centros participantes incluían: datos demográficos de cada paciente (sexo, edad), procedencia de los pacientes, tipo de muestra (LCR o sangre), y datos sobre los aislamientos y su sensibilidad a antimicrobianos (criterios de identificación y CMI), así como en algunos casos el mecanismo de resistencia. 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 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) (EPIDAT) y Excel versión 2016. 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. La presencia simultánea de aislamientos no sensibles a los antibióticos estudiados se trató como un problema de concordancia, medida con Kappa, que se interpretó según los criterios de Altman[1], que se reproducen en la tabla I-1.

Se calcularon las tasas de incidencia por 100.000 habitantes en el bienio, de modo que se empleó la población a mitad de período, la del 1 de enero del año 2016.

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 *Staphylococcus aureus* en Galicia durante 2015 y 2016

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 y le confiere resistencias a todos los betalactámicos.

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 una 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 estreptomicina, 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 esta 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 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.

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.

Cloranfenicol.

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

Inhibidores de la replicación, transcripción y de sus precursores.

Quinolonas.

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

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

Rifampicina.

La resistencia a 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 fosofolipídico de la membrana celular.

RESULTADOS

Durante los años 2015 y 2016 se aislaron *S. aureus* en 1429 episodios, de los cuales 699 ocurrieron en 2015 y 730 en 2016. Las muestras son de LCR (24) y sangre (1405). Respecto al sexo el 65'6% correspondieron a hombres y el 34'4% a mujeres. Índice de masculinidad 1'9.

Los datos resumidos de aislamientos no sensibles por sexo, grupo de edad y hospital, así como la incidencia (casos/100.000 habitantes_bienio) se muestran en el anexo 1.

En la tabla 1-1 se muestra el número de aislamientos por hospital en el seguimiento desde el año 2007 al 2016.

Tabla 1-1. *S. aureus* por hospital desde el año 2007 al 2016.

HOSPITAL	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
CHOP	107	98	90	98	83	89	69	80	72	74
CHUO	57	62	112	68	108	100	70	98	100	117
CHUAC	130	110	97	133	95	116	92	102	111	113
CHUS	153	161	159	155	166	128	149	117	132	140
HCBa	14	14	18	12	25	13	-	-	13	15
HCCo	13	11	11	11	9	9	19	14	13	9
HFE	15	34	27	31	35	34	32	31	33	28
CHUVI	120	154	75	158	157	160	122	113	99	117
HULA	118	112	123	133	140	116	145	104	91	93
Total	**727**	**756**	**712**	**799**	**818**	**765**	**727**	**689**	**699**	**730**

La población estudiada estratificada por grupo de edad y por año de aislamiento se muestra en la tabla 1-2, de manera que el número de aislamientos aumenta según avanza la edad, salvo en el grupo de 45 a 64 años.

Tabla 1-2. *S. aureus* por grupo de edad en los años 2015 y 2016.

GRUPO DE EDAD	2015	2016	%
0 a 4 años	16	18	2'5
5 a 14 años	12	14	1'9
15 a 44 años	42	52	6'9
45 64 años	185	195	27'7
65 a 74 años	160	144	22'1
Más de 75	253	282	39'0

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

En ambos años, 2015 y 2016, el porcentaje de cepas no sensibles a meticilina fue del 21'1%, 21'3% en 2015 y 20'9% en 2016.

No se observó diferencia en el porcentaje de SAMR entre hombres (19'1%) y mujeres (15'5%).

Respecto a los hospitales en el HCBa el porcentaje de no sensibles fue del 50% y esa diferencia es estadísticamente significativa en relación al resto de los hospitales (chi-cuadrado, p=0'0002). (ver figura 1).

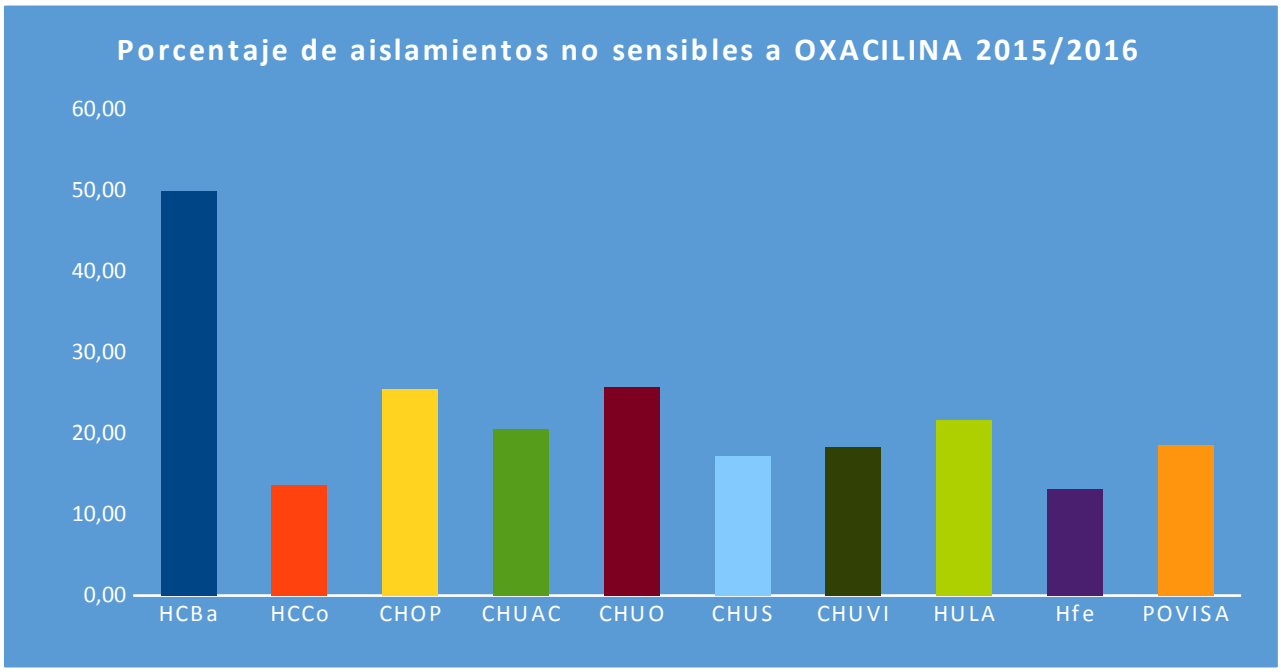


Figura 1. Porcentaje de aislamientos no sensibles a meticilina por hospital durante 2015/2016.

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 0’78). El 86% de los aislamientos de SAMR fueron también resistentes a levofloxacino mientras que de los SAMS solo lo fueron el 5'8%. Esta cifra está en consonancia con los datos del EARS-N 2015, donde en la UE el 85'2% de los SAMR fueron resistentes a quinolonas y solo lo fueron el 6'7% de los SAMS.

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

A	B	Kappa	significado
MeticilinaR	GentamicinaR	0'06	pobre
MeticilinaR	LevofloxacinoR	0'78	buena
MeticilinaR	CotrimoxazolR	0'0006	pobre
MeticilinaR	EritromicinaR	0'26	débil

Si comparamos los datos de Galicia con los de la UE durante el año 2015, la media de SAMR fue inferior, 16'8%, si bien la del global de España fue superior 25'3% y la de Portugal del 46'8%, la tercera mayor de la UE.

Macrólidos: eritromicina. Se dispone de datos de sensibilidad a eritromicina en 1390 aislamientos, 97'3% de los pacientes, y la no sensibilidad asociada alcanza el 32'8% en el bienio, 29'7% durante 2015 y 35'7% durante 2016. No se encontró asociación estadística en relación con el sexo.

En POVISA se encontró una mayor proporción de no sensible en relación al resto 83'3% de no sensibles (p<0'0001). También ocurrió lo mismo en el HCBa, 78'6% de no sensibilidad (p<0'0001) y en el CHUVI (66'5%) con una diferencia estadísticamente significativa (p<0,0001).

Las no sensibilidades combinadas entre oxacilina y eritromicina ocurren en un 58% de los casos, con una concordancia débil, índice kappa=0'26 [IC 95%: 0'21-0'32].

Glucopéptidos: vancomicina.

Se dispone de datos sobre sensibilidad a vancomicina en 1426 (99'8%) aislamientos y hubo un 0'4% de aislamientos con sensibilidad intermedia (n=5), de los cuales 4 se aislaron en hombres y el otro en una mujer. Según la edad se repartieron en pacientes de más de 15 años. Cuatro de ellos se aislaron en el CHUAC, porcentaje de no sensibles del 1'8% con una diferencia estadísticamente significativa en relación al resto de los hospitales (p<0'0001).

Aminoglucósidos: gentamicina.

Los datos que se muestran a continuación hacen referencia a 1426 aislamientos (99'8%). De los *S. aureus* notificados, el 4'0% fue no sensible a gentamicina durante el bienio 2015/2016, 4'5%

durante 2015 y 3'6% durante 2016. Aunque en el HCBa el porcentaje de aislamientos no sensibles fue del 10'7%, esa diferencia no fue estadísticamente significativa en relación al resto de los hospitales (chi-cuadrado, p=0'06).

Quinolonas: levofloxacino

Se analizaron los aislamientos no sensibles a levofloxacino en 1425 casos (99'7%) y presentaron una no sensibilidad del 22'7% durante el bienio, 24'5% durante 2015 y 20'9% durante 2016. No hubo diferencias en relación al sexo y la no sensibilidad aumenta a medida que lo hace la edad (ver anexo 1).

Respecto a los hospitales en el HCBa el porcentaje de no sensibles fue del 46'4% con diferencias estadísticamente significativas en relación al resto (chi-cuadrado p=0'002). Este alto porcentaje de no sensibles está en consonancia con el alto porcentaje de SAMR, 50% en este centro, y que como ya citamos anteriormente la concordancia entre ambas no sensibilidades es buena, es decir la no sensibilidad a uno hace presuponer la no sensibilidad al otro. Por otra parte en el CHUS, solo hubo un porcentaje de no sensibles del 16'5% de los casos (p=0'007).

Cotrimoxazol.

Se estudió la sensibilidad de *S. aureus* a cotrimoxazol en 1422 aislamientos (99'6%) y el 0’6% fueron no sensibles, 0'6% durante 2015 y 0'7% en 2016. En el hospital CHUAC hubo un porcentaje de no sensibles del 1'8%, diferencia estadísticamente significativa en relación al resto de hospitales (chi-cuadrado p=0'01).

Solo el 0'7% de los aislamientos SAMR son también resistentes a cotrimoxazol.

Rifampicina.

Se testó la sensibilidad a rifampicina en 1252 aislamientos (87'6%). El porcentaje de no sensible fue del 0'8% en el bienio, 0'5% en 2015 y 1'1% en 2016.

Linezolid. De los 1425 (99'7%) aislamientos de *S. aureus* con información de datos sobre linezolid, hubo 1 aislamiento no sensible (0'07%), aislado en 2016 en una mujer, del grupo de edad de 75 años y más correspondiente al CHUO.

Daptomicina.

Se estudió la sensibilidad a daptomicina en 1387 aislamientos (97'1%) y hubo dos aislamientos no sensibles ambos en el año 2016, uno en el CHOP y otro en el CHUO. En este último la cepa era además MRSA pero sensible a clindamicina, eritromicina, gentamicina, linezolid, rifampicina cotrimoxazol y vancomicina.

Clindamicina.

Se analizó la sensibilidad a clindamicina en 1427 aislamientos (99'9%). De ellos el 17'1% fueron no sensibles en el bienio 2015/2016, 17'3% en 2015 y 16'9% en 2016.

No hubo diferencias entre hospitales.

La concordancia de la no sensibilidad de eritromicina y clindamicina fue moderada, índice kappa=0'54 [IC95% 0'49-0'59], aunque el 94'5% de los aislamientos fueron resistentes a ambos.

Capítulo 2

Resistencia en *Pseudomonas aeruginosa* en Galicia durante 2015 y 2016

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 catéteres 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 cloranfenicol, nitrofurantoína, sulfonamidas, trimetoprím, tetraciclina, novobiocina y ácido nalidíxico.

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

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 hidrolisis para imipenem en relación con las metalobetalactamasas.

Las carbapenemasas de clase B (metolobetalactamasas) 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 cabapenémicos 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 2015 y 2016 se aislaron *P. aeruginosa* en 411 episodios, 199 en 2015 y 212 en 2016. Las muestras de las que procedieron los aislamientos fueron 6 LCR y 405 sangre. El 70'3% de los aislamientos pertenecieron a hombres y el 29'7% a mujeres.

Respecto a los grupos de edad se observa que los aislamientos se incrementan en los mayores. Los resultados se muestran en la tabla 2-1.

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 2-1. *P. aeruginosa* por año y grupo de edad

GRUPO DE EDAD	2015	2016	%
0 a 4 años	3	1	1'0
5 a 14 años	0	1	0'2
15 a 44 años	15	10	6'1
45 64 años	54	47	24'6
65 y más	127	153	68'1
Total	**199**	**212**	100

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

Tabla 2-2. *P. aeruginosa* por hospital en los años 2015 y 2016

HOSPITAL	2015	2016
CHOP	15	15
CHUO	21	24
CHUAC	53	50
CHUS	42	32
POVISA	4	14
HCBa	4	5
HCCo	3	6
HFE	9	14
CHUVI	24	32
HULA	24	20
Total	**199**	**212**

Cefalosporinas: ceftazidima.

Se estudió la no sensibilidad a ceftazidima en 409 aislamientos (99'5%). La no sensibilidad global fue del 14'9%. Según consta en el Informe del EARS-N de resistencias en Europa 2015 la no sensibilidad en España fue del 10'4%, inferior a la de Galicia. Asímismo la no sensibilidad global en la UE fue del 13'3%, inferior a la de Galicia. En Portugal con datos en 2015 la no sensibilidad fue del 19'2%. Galicia está en la 19ª posición en la UE en términos de no sensibilidad a ceftazidima [rango: 0'0%, Islandia-65'9% Rumanía]

Respecto a los hospitales, en el CHUS el porcentaje de no sensibilidad fue del 24'32%, diferencia estadísticamente significativa en relación al resto de los hospitales, chi-cuadrado p=0'01.

En el año 2015 la no sensibilidad fue del 17'2% y durante el año 2016 del 12'7%. Esa diferencia no fue significativa.

Las tasas por 100.000 habitantes de aislamientos no sensibles se incrementan con la edad.

Cefalosporinas: cefepime.

Se estudió la no sensibilidad de *P. aeruginosa* a cefepime en 407 aislamientos (99%). La no sensibilidad global a cefepime fue del 16'2%. No existieron diferencias estadísticamente significativas en la no sensibilidad entre 2015 y 2016, 19'4% y 13'3%, respectivamente.

Existe buena correlación entre las no sensible de *P. aeruginosa* a cefepime y a ceftazidima, índice kappa=0'71 (IC95% 0'61-0'80).

Respecto a los hospitales, al igual que en ceftazidima en el CHUS hay un exceso de no sensibilidad a cefepime, 27'0% y esa diferencia es estadísticamente significativa respecto al resto de los hospitales (chi-cuadrado, p=0'005).

Las tasas por 100.000 habitantes de aislamientos no sensibles se incrementan con la edad.

Quinolonas: ciprofloxacino.

Se estudió la no sensibilidad a ciprofloxacino en 407 aislamientos (99%). La no sensibilidad global de *P. aeruginosa* a quinolonas fue del 25'6% en nuestro medio, 24'9% en 2015 y 26'2% en 2016, diferencias no estadísticamente significativas. En la UE en 2015 la media fue del 19'3%. Galicia está en el 24º lugar en la UE [rango: 0'0% Estonia-62'0% Rumanía]. Según los datos del EARS-N 2015, en el global de España los aislamientos no sensibles fueron 23% y en Portugal 22'7%.

No hubo aislamientos no sensibles en menores de 15 años y fue más frecuente en el grupo de 15 a 44 años (32%), diferencia no estadísticamente significativa en relación al resto de los grupos de edad, aunque las tasas/100.000 habitantes se incrementan con la edad.

Respecto a la sensibilidad en los diferentes hospitales, en el CHUS hubo un porcentaje de cepas no sensibles del 35'1%, dato estadísticamente significativo en relación al resto de los hospitales (chi-cuadrado p=0'03) y en el HULA hubo un porcentaje de no sensibilidad del 11'4%, diferencia no estadísticamente significativa (p=0'02), en este caso relacionado con menor porcentaje de aislamientos no sensibles.

Piperacilina-tazobactam.

Se estudió la no sensibilidad a piperacilina-tazobactam en 410 aislamientos (99'8%). La no sensibilidad global en el bienio fue del 16'8%, 18'7% en el 2015 y 15'1% en el 2016.

Según consta en el Informe del EARS-N de resistencias en Europa 2015 la no sensibilidad en España fue del 9'1%, muy inferior a la de Galicia. Asímismo la no sensibilidad global en la UE fue del 18'1%. En Portugal con datos en 2015 la no sensibilidad fue del 24'5%. Galicia está en la 18ª posición en la UE en términos de no sensibilidad a piperacilina/tazobactam [rango: 0'0% Islandia-59% Rumanía].
Respecto a la no sensibilidad en los diferentes hospitales, en el CHUS el porcentaje de no sensibles fue del 27% y esa diferencia es estadísticamente significativa en relación al resto de los hospitales (chi-cuadrado p=0'009). Por otra parte en el HULA el porcentaje de no sensibles fue del 4'5%, dato de no sensibilidad inferior al del resto de los hospitales con diferencia estadísticamente significativa (p=0'02).

Las tasas por 100.000 habitantes de aislamientos no sensibles se incrementan con la edad. No hubo ningún aislamiento no sensible en menores de 15 años.

Carbapenemes. Imipenem

Se estudió la no sensibilidad de *P. aeruginosa* a imipenem en 410 aislamientos, 99'8%. La no sensibilidad global fue del 20'2%, 20'7% en 2015 y 19'8% en 2016. Comparando los datos de Galicia con los del EARS-N 2015 en relación a los carbapenemes, son un poco inferiores que en el global de España (22'7%) y similares a los de Portugal (19'8%). La media de la UE en el año 2015 fue del 17'8%, con rango desde 0'0% en Islandia a 66'3% en Rumanía. Galicia se encuentra en el 21º lugar.
En relación con la no sensibilidad según los hospitales, aunque hay diferencias en los porcentajes de cepas no sensibles, éstas no fueron estadísticamente significativas al comparar uno con el resto. En algún caso esa diferencia puede estar determinada por el escaso tamaño muestral (hospitales comarcales: HCBa y HCCo y POVISA).

No hubo aislamientos no sensibles en menores de 15 años, y las tasas/100.000 habitantes de no sensibles se incrementan con la edad.

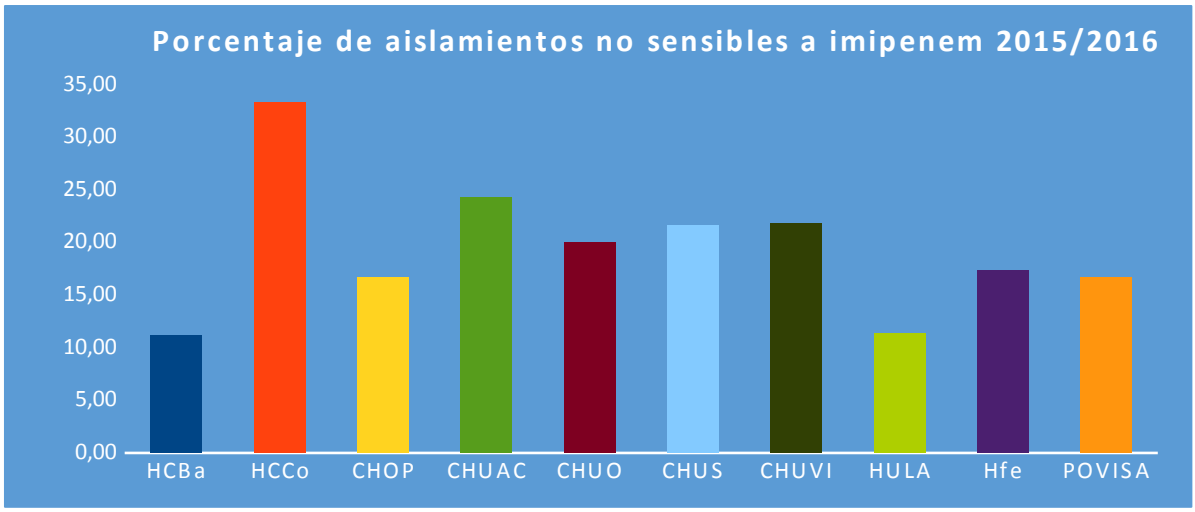


Figura 2-1. Porcentaje de aislamientos de P. aeruginosa no sensibles a imipenem durante el período 2015/2016

Carbapenemes. Meropenem

Se estudió la no sensibilidad de *P. aeruginosa* a imipenem en 362 aislamientos, 88'0% del total . La no sensibilidad global durante el bienio fue del 19'1%, 19'66% en el año 2015 y 18'47% en el 2016.

La no sensibilidad a meropenem fue más frecuente en el grupo de 15 a 44 años (40%), y esta diferencia es estadísticamente significativa en relación al resto de los grupos de edad (p=0'01). Las tasas/100.000 habitantes de no sensibles se incrementan con la edad.

En relación con la no sensibilidad según los hospitales, aunque hay diferencias en los porcentajes de cepas no sensibles, éstas no fueron estadísticamente significativas al comparar uno con el resto. Esa diferencia puede estar determinada por el escaso tamaño muestral (ver anexo 2).

La concordancia entre las no sensible de imipenem y meropenem es muy buena, índice kappa, 0'83 (IC 95% 0'76-0'90).

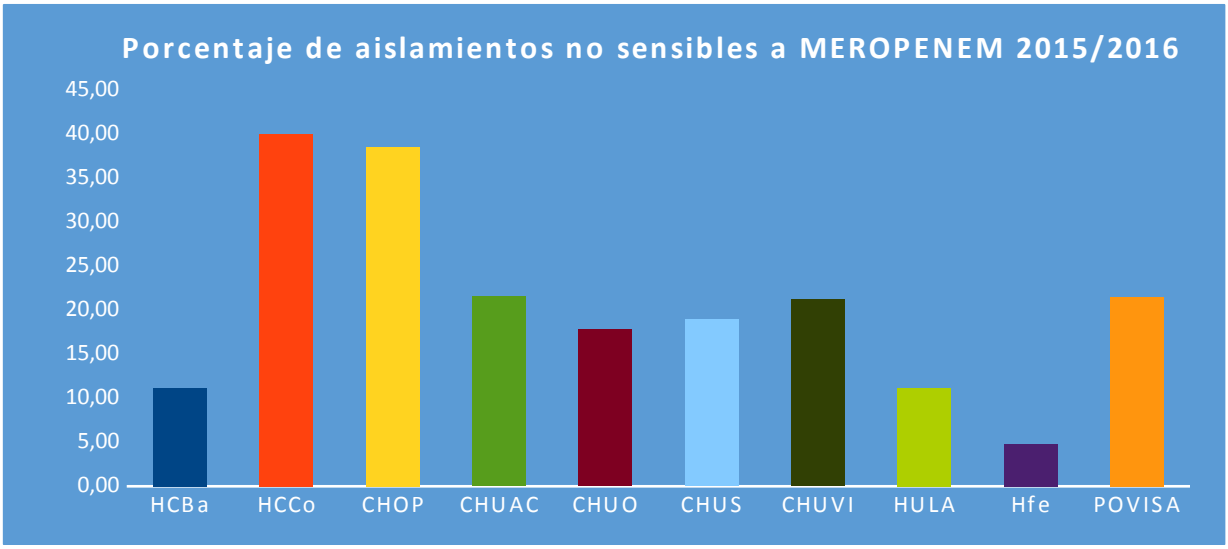


Figura 2-2. Porcentaje de aislamientos de *P. aeruginosa* no sensibles a meropenem durante el período 2015/2016

Aminoglucósidos. Gentamicina

Se estudió la no sensibilidad de *P. aeruginosa* a gentamicina en 409 aislamientos, 99'5%. La no sensibilidad global durante el bienio fue del 22'5%, 26'3% en 2015 y 19'0% en 2016.

No existen diferencias significativas en relación a la sensibilidad a gentamicina entre hombres y en mujeres.

Sobre 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, pero esa diferencia no es significativa.

Respecto a los hospitales, en el CHUS hubo un 32'4% de aislamientos no sensibles a gentamicina y ese porcentaje fue estadísticamente significativo en relación al resto de los hospitales (p=0'02).

Aminoglucósidos. Tobramicina

Se estudió la no sensibilidad de *P. aeruginosa* a tobramicina en 400 aislamientos, 97'3% del total.

El porcentaje de no sensibles fue del 12'5% en el global del bienio, 13'9% en 2015 y 11'2% en 2016, diferencia no significativa.

No hubo diferencias estadísticamente significativas entre hombres y mujeres, ni entre los grupos de edad, aunque las tasas/100.000 habitantes se incrementan con la edad.

Los aislamientos no sensibles en el CHUS fueron del 21'6%, superiores en relación al resto de los hospitales y esa diferencia es estadisticamente significativa (chi-cuadrado, p=0'008).

Respecto a lo notificado respecto a las resistencias a aminoglucósidos (gentamicina o tobramicina) en la UE, informe del EARS-N del año 2015, la no sensibilidad media de la UE fue de 13'3% y la del global de España del 16'4%, superiores a Galicia, que por otra parte es similar a la de Portugal, 13'5%. Galicia está en el puesto 17º según el ranking de la UE [rango: 0'0% Chipre-63'3% Rumanía].

Aminoglucósidos. Amikacina

Se estudió la no sensibilidad de *P. aeruginosa* a amikacina en 355 aislamientos, 86'4% del total. El hecho de que se informara este antibiótico en menor número de aislamientos concuerda con lo mostrado en el informe del EARS-N de 2015. El porcentaje de no sensibles durante el bienio fue del 6'8%, 6'6% durante el año 2015 y 7'0% durante el año 2016.

No hubo diferencias significativas en relación al sexo. Respecto a la edad, fue más frecuente en el grupo de 45 a 64 años (14'5%) y esa diferencia fue estadísticamente significativa en relación al resto de los grupos de edad (chi-cuadrado, p=0'0008)..

A diferencia del resto de los aminoglucósidos analizados, los porcentajes de no sensibilidad de *P. aeruginosa* a amikacina fueron más bajos en el CHUS, 1'4% y esa

diferencia es estadísticamente significativa en relación a la del resto de los hospitales (chi-cuadrado p=0'03).

Existe una correlación débil entre la no sensibilidad de *P. aeruginosa* a tobramicina y amikacina, índice kappa=0'29 (IC95% 0'14-0'44).

Colistina.

Se estudió la no sensibilidad de *P. aeruginosa* a colistina en 340 aislamientos el 82'7%. De ellos hubo 7 cepas con interpretación por CLSI intermedia o resistente, 2 aislamientos con CMI>4 y 5 aislamientos con CMI=4. El porcentaje de no sensibles fue de 2'1%, inferior al del bienio 2013/2014 (4'4%). En el año 2015 la no sensibilidad fue del 2'4% y en el 2016 fue del 1'7%. Ese descenso de no sensibilidad de *P. aeruginosa* a la colistina en más del 50%, es debido a que en el período 2013/2014 hubo 11 cepas con sensibilidad intermedia y un brote en el CHOP.. En estos momentos nos acercamos a los niveles de resistencia europeos que están cercanos a un 2%.

Los hospitales de referencia de los aislamientos no sensibles fueron: CHUO, 4 aislamientos (3 intermedios y 1 resistente). Los demás aislamientos no sensibles correspondieron a: CHUAC (1 aislamiento intermedio) y al HULA (1 aislamiento resistente y 1 intermedio). De ellos el CHUO tuvo un porcentaje de no sensibilidad del 8'9%, con diferencia estadísticamente significativa en relación con el resto de los hospitales (chi-cuadrado, p=0'001). De los 4 aislamientos del CHUO, dos de ellos se aislaron en el 2015 y dos en el año 2016.

Respecto a la edad solo hubo aislamientos no sensibles en personas mayores de 45 años. Fueron más frecuentes en hombres, pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

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 96'8% 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 2015 y se muestran en la tabla 2-3.

Tabla 2-3. Sensibilidad combinada de *P. aeruginosa* y su comparación con el EARS-N

		GALICIA 13/14	GALICIA 15/16	EARS-N 2015
Sensibles a todos		**57'1**	**59'4**	**66'1**
no sensibilidad única		**19,4**	**16'3**	**12'7**
	Ceftazidima	0	1'0	1'0
	Quinolonas	10,5	6'8	3'8
	Carbapenemes	6,1	5'5	5'0
	Piperacilina/tazobactam	1	1'3	1'7
	Aminoglucósidos	1,7	1'7	1'2
no sensibilidad doble		**12,2**	**10'1**	**7'6**
	Quinolonas+aminoglucósidos	2,4	2'0	1'5
	Piperacilina/tazobactam+ceftazidima	4,8	2'3	2'4
	Quinolonas+carbapenemes	3,4	4'0	1'4
	Aminoglucósidos+carbapenemes	0,3	0'3	0'4
	Piperacilina/tazobactam+carbapenemes	1	0'3	0'5
	Piperacilina/tazobactam+quinolonas	0	1'0	0'5
	Ceftazidima+carbapenemes	0,3	0'3	0'3
	Quinolonas+ceftazidima	0,3	0'0	0'3
	Piperacilina/tazobactam+aminoglucosidos	0	0'0	0'2
	Ceftazidima+aminoglucosidos	0	0'0	0'1
no sensibilidad triple		**3,7**	**4'5**	**5'0**
	Quinolonas+aminoglucósidos+carbapenemes	0,3	1'0	1'5
	Piperacilina/tazobactam+ceftazidima+carbapenemes	2,4	1'5	0'8
	Piperacilina/tazobactam+quinolonas+aminoglucósidos	0	0'0	0'6
	Piperacilina/tazobactam+quinolonas+ceftazidima	0,3	0'8	0'6
	Piperacilina/tazobactam+quinolonas+carbapenemes	0,7	0'8	0'4
	Quinolonas+ceftazidima+aminoglucosidos	0	0'0	0'2
	Quinolonas+ceftazidima+carbapenemes	0	0'0	0'5
	Piperacilina/tazobactam+carbapenemes+aminoglucosidos	0	0'0	0'1
	Piperacilina/tazobactam+ceftazidima+aminoglucosidos	0	0'0	0'2
	Ceftazidima+aminoglucosidos+carbapenemes	0	0'5	0'1
no sensibilidad cuadruple		**5,1**	**6'5**	**4'3**
	Piperacilina/tazobactam+quinolonas+aminoglucósidos+carbapenemes	0,7	0'8	1'2
	Quinolonas+ceftazidima+aminoglucósidos+carbapenemes	0,3	0'3	1'1
	Ceftazidima+quinolonas+piperacilina/tazobactam+aminoglucósidos	1,4	3'0	0'8
	Piperacilina/tazobactam+fluorquinolonas+ceftazidima+carbapenemes	2,7	2'5	0'3
resistentes a todos		**2'0**	**3'0**	**4'4**

Capítulo 3

Resistencia en *Klebsiella pneumoniae* en Galicia durante 2015 y 2016

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* spp. son resistentes de forma natural a aminopecilinas y carboxipenicilinas debido a la presencia de un gen cromosómico que codifica una penicilinasa específica, la betalactamasa de clase A: SHV-1, su hiperproducción , genera resistencia a cefalosporinas de 1G, 2G (excepto cefoxitina) y sensibilidad disminuída 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 (cefoxitina) 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 expasión 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 (cefoxitina); 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 2015 y 2016 se aislaron *Klebsiella pneumoniae* en 889 episodios, 393 en 2015 y 496 en 2016. Las muestras de las que procedieron los aislamientos fueron LCR en 9 casos (1'0%) y sangre en 880 casos, 99'0%. El 66'8% de los aislamientos pertenecieron a hombres y el 33'2% a mujeres. Índice de masculinidad 2'01.

Respecto a los grupos de edad los resultados se muestran en la tabla 3-1.

Tabla 3-1. *K. pneumoniae* por año y grupo de edad

GRUPO DE EDAD	2015	2016	%
0 a 4 años	5	11	1'8
5 a 14 años	0	1	0'1
15 a 44 años	23	29	5'8
45 64 años	91	114	23'1
65 a 74 años	92	122	24'1
Más de 75	182	219	45'1
Total	**393**	**496**	**100**

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

Tabla 3-2. *Aislamientos de K. pneumoniae* por hospital en los años 2015 y 2016

HOSPITAL	2015	2016
CHOP	37	40
CHUO	52	55
CHUAC	82	71
CHUS	101	126
POVISA	5	19
HCCo	5	12
HFe	17	20
HCBa	7	3
CHUVI	51	112
HULA	36	38
Total	**393**	**496**

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

Amoxicilina-ácido clavulánico.

Se estudió la no sensibilidad a amoxicilina con ácido clavulánico en 853 aislamientos (96'3%). Notificaron sensibilidad todos los hospitales participantes. Las no sensibilidad global fue del 32'6%, con diferencias estadísticamente significativas entre los dos años del estudio, 27'6% en 2015 *vs.* 36'7% en 2016 (p=0'006).

Los porcentajes de no sensibles fueron más altos en el CHUS, 49'3%, con diferencia estadísticamente significativa en relación al resto de hospitales (p<0'0001). En los hospitales CHOP, CHUO y HFe fue donde hubo menores aislados resistentes a amoxicilina/ácido-clavulánico y en éstos las diferencias con el resto de hospitales fueron estadísticamente significativas (ver anexo 3).

Quinolonas: ciprofloxacino.

Se estudió la no sensibilidad de *K. pneumoniae* a quinolonas en 888 aislamientos (99'9%) alcanzando un porcentaje global de no sensibilidad del 34'8%, muy superior al global de España según lo declarado por el EARS-N 215 (21'6%) y al de la media en la UE para el 2015 (29'7%). Portugal, sin embargo tiene un porcentaje de aislamientos no sensibles superior al de Galicia, en el año 2015, 38'6% de aislamientos no sensibles.

No hubo diferencias significativas en no sensibilidad respecto al sexo. Respecto a la sensibilidad según el hospital de origen de los aislamientos, los resultados se pueden observar en el anexo 3 y muestra diferencias estadísticamente significativas con menor porcentaje de aislamientos no sensibles en POVISA, Hfe, HULA, CHUO y CHOP; y mayor porcentaje de aislamientos no sensibles en el CHUS (56'4%; p<0'0001).

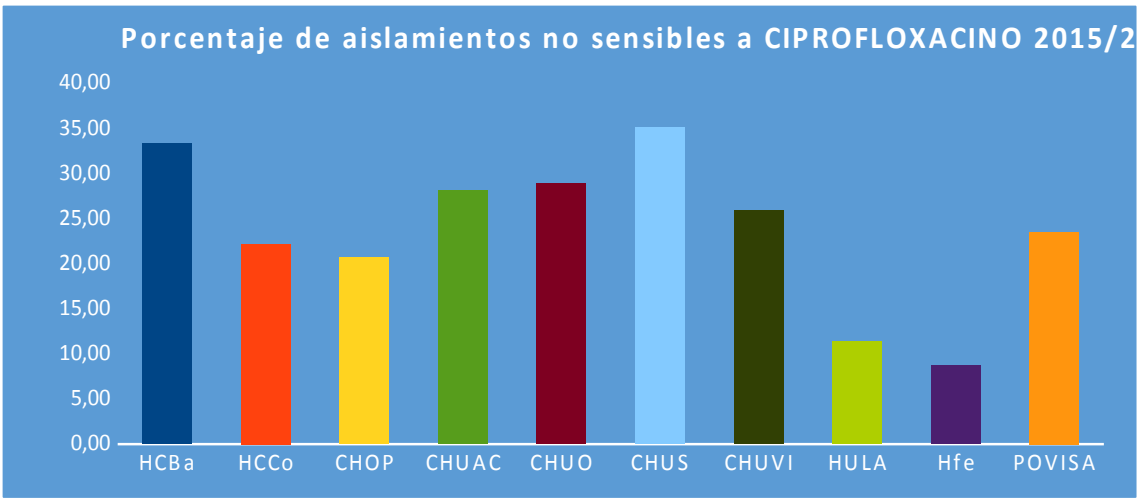


Figura 3-1. Porcentaje de *K. pneumoniae* no sensibles a ciprofloxacino por hospital. 2015-2016.

Cefalosporinas: ceftazidima.

Se estudió la no sensibilidad de *K. pneumoniae* a ceftazidima en el 99'0% de los aislamientos. El porcentaje global de no sensibles fue del 30'5%, 23'5% en 2015 y 36'1% en 2016, diferencia estadísticamente significativa (p=0'0001).

No existieron diferencias significativas en la no sensibilidad entre hombres y en mujeres. En el CHUS el porcentaje de aislamientos no sensibles fue del 55'1% con diferencia estadísticamente significativa en relación al resto de los hospitales (p<0'0001). En otros hospitales: CHOP, CHUO, HULA y HFe hubo menor porcentaje de cepas no sensibles, con diferencias estadísticamente significativas en relación al resto (p<0'05).

Cefalosporinas: cefotaxima.

Se estudió la no sensibilidad a cefotaxima en el 98'8% de los aislamientos. La tasa global de no sensibles fue del 30'4% en el bienio 2015/2016, 22'9% en el año 2015 y 36'3% en el año 2016 y las diferencias de aislamientos no sensibles entre los dos años son estadísticamente significativas (p<0'0001).

Si comparamos estos datos con los del EARS-N del año 2015, en el global de España la cifra de resistencias era muy similar a la de Galicia del año 2015 (20'3% *vs.* 22'9%). Como todavía no están publicados los datos del EARS-N del 2016 no se pueden comparar ambos años. De todos modos la cifra global de no sensibilidad de *K. pneumoniae* a cefalosporinas de 3ª generación, es exactamente igual que la media de la UE e inferior que la de Portugal (40'4%).

Respecto a los mecanismos de resistencia, se detectaron presencia de betalactamasas de espectro ampliado (BLEE) en 109 aislamientos (12%). Los hospitales que aislaron cepas productoras de BLEE fueron CHOP (n=13), CHUAC (n=5), CHUO (n=9), CHUS (n=56), CHUVI (n= 10), HFe (n=3), POVISA (n=3) y HULA (n=10).

En el CHUS hubo un 55'6% de aislamientos no sensibles a cefotaxima, que es significativamente superior al del resto de los hospitales estudiados (p<0'0001). De todos modos existieron grandes diferencias entre los hospitales. Ver anexo 3.

Cefalosporinas: cefepime.

Se estudió la no sensibilidad de *K. pneumoniae* a cefepime en el 97'9% de los aislamientos. El porcentaje global de no sensibles fue del 29'9%, 22'6% en 2015 y 35'6% en 2016, diferencia estadísticamente significativa (p<0'0001).
No existieron diferencias significativas en la no sensibilidad entre hombres y en mujeres.

En el CHUS el porcentaje de aislamientos no sensibles fue del 57'5% con diferencia estadísticamente significativa en relación al resto de los hospitales (p<0'0001). En otros hospitales: CHOP, CHUO, HULA y HFe hubo menor porcentaje de cepas no sensibles, con diferencias estadísticamente significativas en relación al resto (p<0'05). En el HCBa no hubo cepas no sensibles.
Como se puede esperar por lo resultados relatados, la concordancia entre las sensibilidades de las cefalosporinas es muy buena de modo que al comparar cefotaxima con cefepime el índice kappa es de 0'95 [IC95%: 0'93-0'97].

Carbapenemes. Imipenem

Se estudió la no sensibilidad de *K. pneumoniae* a imipenem en 886 aislados (99'9%). La no sensibilidad global fue del 16'7%. En el año 2015 el 11'5% de los aislamientos fueron no sensibles mientras que en 2016 lo fueron el 20'9% (p=0'0003).

Al comparar los datos de Galicia con los del EARS-N del 2015, la no sensibilidad fue muy superior a la de España (2'2%), a la de Portugal (3'4%) y a la media de la UE 8'1%. Durante el año 2015, nos situamos en el puesto 27º de sensibilidad en relación a los países de la UE, solo por encima de Chipre, Rumanía, Italia y Grecia. En el informe EARS-N 2015 indican aumento de resistencias a carbapenemes en cuatro países (Croacia, Portugal, Rumanía y España).

Sin embargo, cabe destacar que en HFe, HCBa y HCCO y CHUO no hubo ningún aislamiento no sensible. Durante el año 2015 solo hubo 45 aislamientos no sensibles concentrados fundamentalmente en los hospitales: CHUS (n=28), CHUAC (n=16) y CHUVI (n=1). Esta cifra se multiplico por más del doble en el año 2016, en el que ya hubo 103 aislamientos no sensibles en los hospitales: CHUS (n=41), CHOP (n=3), CHUAC (n=16), CHUVI (n=46), HULA (n=1) y POVISA (n=1). Los porcentajes y los resultados de la asociación estadística se muestran en el anexo 3. En la figura 3-2, se muestra el número de aislamientos no sensibles a imipenem por hospital y por año, 2015 y 2016.

Se detectó presencia de carbapenemasa en 124 aislados (14’0%), de modo que: en 55 se codificó simplemente como presencia de carbapenemasas, en 13 como carbapenemasa OXA-48, en 54 como presencia de metalobetalactamasas y en 1 como KPC y 1 como OXA sin más. Si analizamos el mecanismo de resistencia en relación con el hospital observamos que KPC se identificó en el CHOP, las metalobetalactamasas en el CHUS, las OXA-48 en el CHOP (n=1), CHUAC (n=10), CHUVI (n=1), y POVISA (n=1). La presencia de carbapenemasas sin especificar: CHUS (n=18), CHUVI (n=36) y HULA (n=1). La carbapenemasa OXA sin especificar más en el CHOP (n=1).

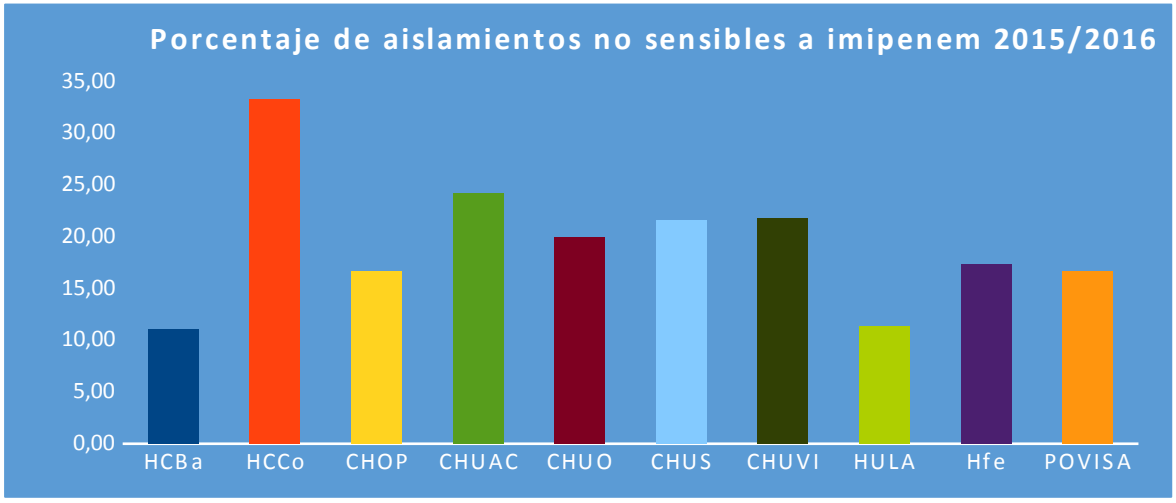


Figura 3-2.Número de aislamientos de *K. pneumoniae* no sensibles a imipenem por hospital año, 2015 /2016.

Carbapenemes. Ertapenem

Se estudió la no sensibilidad a ertapenem en el 96'4% de los aislamientos. La no sensibilidad global fue del 20'0%, con diferencias estadísticamente significativas al compararlos por año, 13'3% en 2015 y 25'2% en 2016 (p<0'0001). Al relacionar los datos de no sensibilidad de imipenem con ertapenem, observamos que existe muy buena concordancia, índice kappa=0'83 [IC95%: 0'8-0'9].

No hubo diferencias significativas en no sensibilidad entre hombres y mujeres. Como en imipenem, no hubo aislamientos de cepas no sensibles en HCBa, HCCo, CHUO y HFe. La no sensibilidad fue más alta en el CHUS, 42'9%, estadísticamente significativo en relación al resto de los hospitales (p<0'0001). Esto coincide con la sensibilidad al imipenem. Ver anexo 3.

Aminoglucósidos. Gentamicina

Se estudió la sensibilidad a gentamicina en el 100% de los aislamientos (n=889). En el bienio 2015/2016 el 21'9% de los aislamientos fueron no sensibles, 14'3% en 2015 y 28'0% en 2016, con diferencia diferencia estadísticamente significativa (p<0'00001). Durante el año 2015 estamos en niveles menores que en el global de España, 16'0%,

en el puesto 11º de la UE, pero en 2016 se duplicó el porcentaje de resistencia pasando de la media de la UE para el año 2015, que según consta en el informe del EARS-N fue del 22'5%, situándonos en el puesto 20º en relación al resto de países de la UE.

No existieron diferencias significativas en no sensibilidad entre hombres y en mujeres.

En los hospitales: CHUO, CHUAC, CHOP, HULA, HFe el porcentaje de no sensibles fue significativamente menor que el resto de los hospitales (p<0'05). Fueron más altos en el CHUS, 46'3% (p<0'0001) y en el CHUVI, 31'3% (p=0'001). Ver anexo 3.

Los datos de los aislamientos no sensibles en los hospitales por años, se presentan en la figura 3-3.

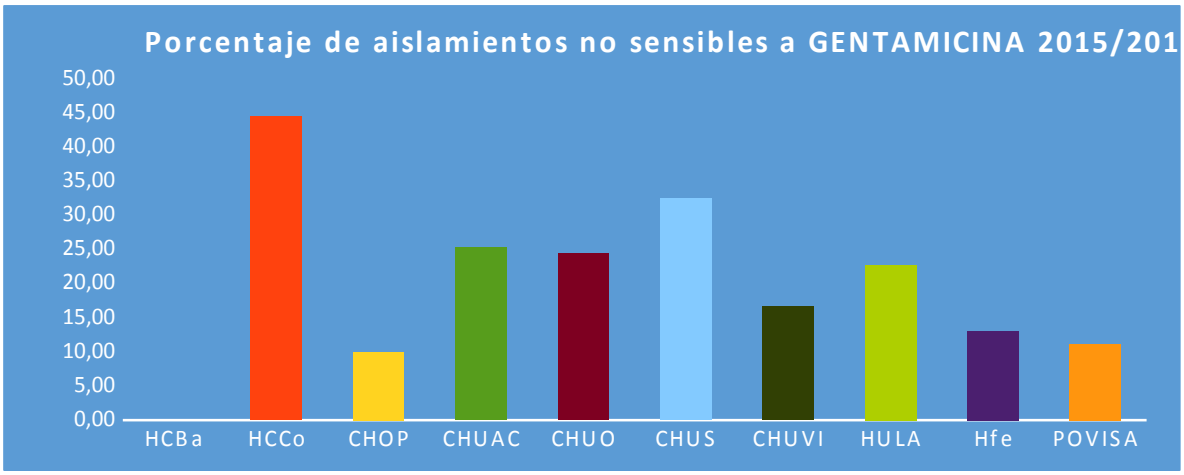


Figura 3-3. Número de aislamientos de *K. pneumoniae* no sensibles a gentamicina por hospital y por año, 2015 y 2016.

Aminoglucósidos. Tobramicina

Se analizaron 703 aislamientos de *K. pneumoniae* frente a tobramicina, 79'1% del total. No se informó de ese antibiótico en el HCBa. El porcentaje de no sensibles fue del 28'6% durante el bienio con diferencias estadísticamente significativas al compararlos por años: 2015, 21'1% y 2016 35'4% (p<0'00001). No hubo diferencias entre hombres y mujeres.

La no sensibilidad en el hospital CHUS fue del 50'2% (p<0'0001), y la del CHUVI del 54'4% (p=0'0001), ambas significativamente más altas en relación al resto de los

hospitales . Por el contrario en el HFe no se aisló ninguna cepa de *K. pneumoniae* no sensible a tobramicina.

En el HULA, CHOP y CHUO hubo menor porcentaje de resistencias con diferencias estadísticamente significativas en relación con el resto, ver anexo 3.

Aminoglucósidos. Amikacina

Se estudió la no sensibilidad a amikacina en 871 aislamientos, 98'0% del total. Notificaron sensibilidad todos los hospitales participantes. El porcentaje de no sensibles fue del 20'6% en el global del bienio con diferencias significativas al analizarlas por años, 14'8% en 2015 y 25'1% en 2016 (p<0'0001).

No existieron diferencias significativas respecto al sexo en relación a la nosensibilidad.

En los hospitales HFe, POVISA, HCBa no se aisló ninguna cepa no sensible a amikacina.

El porcentaje de aislamientos no sensibles en el CHUS fue del 44'6% (p<0'00001), superior al resto de los hospitales.

La concordancia de la no sensibilidad a aminoglucósidos (gentamicina *vs.* amikacina) fue buena, índice kappa=0'67 [IC95%: 0'61-0'73].

Cotrimoxazol.

Se estudió la no sensibilidad de *K. pneumoniae* a cotrimoxazol en el 100%. La no sensibilidad global fue del 35'4%. No existieron diferencias en no sensibilidad referentes al sexo.

En relación a los hospitales, hubo mayor porcentaje de aislamientos no sensibles condiferencias estadísticamente significativas respecto al resto en el CHUS, 56'4% (p<0'00001). Por otra parte en los hospitales CHUO, HFe y POVISA hubo menos aislamientos no sensibles al compararlos con el resto de los hospitales y estas diferencias fueron estadísticamente significativas (p<0'05).

Colistina.

Se testó la sensibilidad a colistina en el 21'2% de los aislamientos.

Se aislaron 5 cepas no sensibles, 2'7% durante el bienio, 2'2% en 2015 y 2'9% en 2016.

No testaron sensibilidad a la colistina los hospitales: HCBa, CHUO, HULA, Marcide y POVISA.

Las cepas no sensibles se aislaron en el CHUAC (n=1) y en el CHUVI (n=4). Una de las cepas se aisló en el grupo de edad de 0 a 4 años y las otras en el de 75 años y más. Respecto al sexo se aislaron más frecuentemente en el sexo femenino (n=4).

De los 5 aislamientos resistentes a colistina, tres lo fueron a todos los antibióticos estudiados, todas se aislaron en el CHUVI.

Fosfomicina.

Se analizó la sensibilidad a fosfomicina en el 32'8% de los aislamientos. El 49'8% fueron no sensibles, 41'5% en el año 2015 y 54'6% en el 2016, esta diferencia es estadisticamente significativa (p=0’02) No informan sensibilidad a fosfomicina los hospitales: HCBa, HCCo, CHUO, HULA y HFe.

En los hospitales CHUAC y CHUVI hubo un porcentaje de aislamientos no sensibles superior al resto de los hospitales, 72'0% (p=0'02) y 78'3% (p<0'00001), respectivamente.

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.

Hay que destacar el elevado porcentaje de aislamientos no sensibles a todos los antibióticos comparados, que casi triplica al de la UE, teniendo en cuenta que en Galicia se analizó también el año 2016, donde hubo un incremento de entrada del número de aislamientos (tabla 3-3) sobre todo en los hospitales donde hubo mayor porcentaje de resistencias como son el CHUS y el CHUVI. De todos modos en el CHUS no hubo

ninguna cepa resistente a colistina pero en el CHUVI hubo 4 aislamientos resistentes a dicho antibiótico, de los cuales 3 fueron resistentes a todos los antibióticos analizados.

Tabla 3-3. Resistencias únicas y combinadas de *K. pneumoniae*. Evolución y comparación con EARS-N 2015

	Galicia 13/14	Galicia 15/16	EARS-N 2015
sensibles a todo	**79'1**	**62'0**	**63'4**
no sensibilidad única	**8'3**	**8'2**	**6'5**
cefalosporinas 3ª	1'4	1'9	2'6
quinolonas	6'2	5'3	3'1
carbapenemes	0'0	0'0	<0'1
aminoglucósidos	0'7	1'0	0'7
no sensibilidad doble	**6'9**	**6'2**	**7'1**
quinolonas+aminoglucósidos	0'9	0'7	1'3
cefalosporinas 3ª+aminoglucósidos	0'4	0'4	2'4
cefalosporinas 3ª+quinolonas	5'7	5'0	2'4
cefalosporinas 3ª+carbapenemes	0'0	0'1	0'2
quinolonas+carbapenemes	0'0	0'0	<0'1
no sensibilidad triple	**5'3**	**11'3**	**18'4**
cefalosporinas 3ª+quinolonas+aminoglucósidos	4'4	7'3	15'7
cefalosporinas 3ª+quinolonas+carbapenemes	0'9	4'0	2'5
cefalosporinas 3ª+aminoglucósidos+carbapenemes	0'0	0'0	0'2
quinolonas+aminoglucósidos+carbapenemes	0'0	0'0	<0'1
resistentes a todos (cuádruple)	**0'4**	**12'4**	**4'7**

Capítulo 4

Resistencia en *Escherichia coli* en Galicia durante 2015 y 2016

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 (cefoxitina) 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 expasión 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 (cefoxitina); 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 anos 2015 y 2016 se aislaron *E. coli* en 4822 episodios, 2361 en 2015 y 2461 en 2016. Las muestras de las que procedieron los aislamientos fueron 15 LCR y 4807 sangre. El 51'5% de los aislamientos procedieron de hombres y el 48'5% de mujeres. Índice de masculinidad 1'06.

Respecto a los grupos de edad se observa que los aislamientos se incrementan en los mayores y los resultados por año se muestran en la tabla 4-1.

Tabla 4-1. Aislamiento de *E. coli* por grupo de edad años 2015/2016

GRUPO DE EDAD	2015	2016	%
0 a 4 años	37	27	1'3
5 a 14 años	2	6	0'2
15 a 44 años	130	138	5'6
45 64 años	430	472	18'7
65 a 74 años	504	490	20'6
Más de 75	1258	1328	53'6
Total	**2361**	**2461**	100

Los resultados por hospital en el período 2015/2016 se muestran en la tabla 4-2.

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

Tabla 4-2. Aislamiento de *E. coli* por hospital años 2015/2016

HOSPITAL	2015	2016
CHOP	293	254
CHUO	278	288
CHUAC	397	422
CHUS	400	377
POVISA	94	127
HCCo	58	57
HCBa	40	48
HFe	154	142
CHUVI	335	421
HULA	312	325
Total	**2361**	**2461**

Betalactámicos. Ampicilina.

Se estudió la no sensibilidad de *E. coli* a ampicilina en 4774 aislamientos, 99'0% del total. La tasa global de no sensibles fue de 57'9%, 58'8% en el año 2015 y 57'1% en el 2016.

La media de no sensibilidad a aminopenicilinas en el EARS-N 2015 fue del 57'2%, similares a los datos de Galicia. Los datos de Galicia son inferiores a los del global de España, 63'9% y similares a los de Portugal, 57'8%.

Existen diferencias significativas entre hombres y mujeres (p<0'0001), con mayor no sensibilidad en los hombres, 61'6% *vs.* 54'0%.

Respecto a los hospitales, en el HCBa el porcentaje de no sensibles fue del 71'6%, significativamente superior al resto de los hospitales (p=0'008) y en el HFe del 65'5% con diferencia también estadísticamente significativa, (p=0'006).

Betalactámicos. Amoxicilina-ácido clavulánico

Se estudió la no sensibilidad de *E. coli* a amoxicilina con clavulanico en 4794 aislamientos, 99'4% del total. La tasa global de no sensibles fue del 24'8% durante el

bienio, 26'2% durante 2015 y 23'5% durante 2016, diferencia estadísticamente significativa (p=0'03).

Existieron diferencias estadísticamente significativas en relación al sexo, siendo más frecuente la no sensibilidad en el sexo masculino, 26'8% *vs.* 22'7% (p=0'001).

Respecto a los hospitales, en los hospitales HCBa, CHUVI y HULA hubo mayores porcentajes de no sensibles con diferencias estadísticamente significativas en relación al resto, mientras que en los hospitales CHOP y CHUS, el porcentaje fue inferior y también mostraron diferencias estadísticamente significativas en relación al resto de los hospitales (ver anexo 4).

Cefalosporinas: cefotaxima.

Se estudió la no sensibilidad de *E. coli* a cefotaxima en 4804 aislamientos (99'8%). La no sensibilidad fue del 10'2% durante el bienio, siendo del 10'5% en 2015 y 9'9% en 2016. Este valor es inferior que la no sensibilidad media de los 30 países europeos que aportaron datos al EARS-N en 2015, 13'1%. También es inferior a la de España, 11'6%, y a la de Portugal, 16'1%. Galicia se sitúa en el puesto 10º dentro del orden de no sensibles en la relación de países que participaron en el EARS-N 2015, según consta en su informe (no sensibilidad mínima del 1'7% en Islandia y máxima 38'5% en Bulgaria).

No hubo diferencias significativas entre hombres y mujeres.

En los siguientes hospitales hubo unos porcentajes de aislamientos no sensibles con diferencias estadísticamente significativas superiores al resto: HCBa, 19'3% (p=0'004); CHUO, 13'8 (p=0'002); CHUAC, 12'1% (p=0'04); y CHUVI, 12'3 (p=0'003). Por el contrario en los hospitales HULA y Marcide hubo unos porcentajes de no sensibles estadísticamente significativos inferiores al resto (anexo 4).

Si analizamos la concordancia de las no sensibilidades entre la cefotaxima y los otros antibióticos estudiados, observamos los resultados que se muestran en la tabla 4-3.

Tabla 4-3. Concordancia de la no sensibilidad entre cefotaxima y otros antibióticos. Período 2015/2016

A	B	índice Kappa	significado
cefotaxima	cefepime	0'88	muy buena
cefotaxima	imipenem	0'01	pobre
cefotaxima	ciprofloxacino	0'29	débil
cefotaxima	gentamicina	0'13	pobre

En 386 aislamientos (8'0%) se informó el mecanismo de resistencia como presencia de Betalactamasas de espectro extendido (BLEE), Otros mecanismos de resistencia menos frecuentes fueron: microorganismo productor de cefalosporinasa de alto nivel (n=12) y de betalactamasa cromosómica inducible (n=12).

Cefalosporinas: cefepime

Se analizó la sensibilidad a cefepime en 4750 aislamientos de *E. coli,* 98'7% del total de cepas estudiadas. El porcentaje de no sensibilidad durante el bienio fue del 10'0%, 9'8% durante el año 2015 y 10'2% durante el 2016.

No hubo diferencias estadisticamente significativas en relación al sexo.

Tal como pasaba con cefotaxima y dada la muy buena concordancia de no sensibilidad, en los hospitales HCBa, CHUO y CHUAC existieron mayores porcentajes de aislamientos no sensibles a cefepime con diferencia estadísticamente significativa en relación al resto de los hospitales. Sin embargo en el HULA y en el CHOP menores porcentajes de no sensibilidad con diferencias significativas en relación al resto (ver anexo 4).

Quinolonas: Ciprofloxacino

Se estudió la no sensibilidad de *E. coli* a ciprofloxacino en 4821 aislamientos (99'9%). La no sensibilidad durante el bienio 2015/2016 fue del 30'1%, con un descenso estadísticamente significativo en la no sensibilidad entre los años 2015 (33'7%) y 2016

(26'7%). La no sensibilidad media europea según los datos del EARS-N de 2015 fue del 22'8% y durante ese año la no sensibilidad en España fue 31'6% y la de Portugal del 29'7%. En Galicia estamos en el puesto 26º de los países europeos que notificaron en 2015 (no sensibilidad mínima en Islandia 6'8% y máxima en Chipre 45`5%)

Respecto al sexo existieron diferencias estadísticamente significativas entre hombres y mujeres, 32'4% de aislamientos no sensibles en hombres *vs.* 27'7% en mujeres (p<0'0001).

Por hospitales, existieron diferencias estadísticamente significativas entre ellos, de modo que en los hospitales: HCBa, CHUO, HULA y HFe los porcentajes de no sensibilidad fueron más altos y en los hospitales: CHOP, CHUAC y CHUS las no sensibilidades fueron más bajos (ver anexo 4).

Carbapenemes. Imipenem

Se estudió la no sensibilidad a imipenem en 4818 aislamientos, 99'9% del total. Solamente hubo 3 aislamientos no sensibles, 2 en el CHUAC y 1 en el CHUVI. Porcentaje global de no sensibles durante el bienio 2015/2016 del 0'06%, 0'08% en 2015 y 0'04% en 2016. Este porcentaje es similar al global de España según consta en el EARS-N del año 2015 (<0'1%) y al igual que en la media de países de la UE, esta resistencia es rara.

De los 3 aislamientos no sensibles, 2 se aislaron en personas de más de 75 años. En el CHUAC el porcentaje de resistencias fue del 0'2% con diferencia significativa en relación al resto de los hospitales (p=0'02).

Solamente se informó del mecanismo de resistencia en la cepa aislada en el CHUVI, que fue identificado como carbapenemasa OXA-48.

Carbapenemes. Ertapenem

Se estudió la no sensibilidad a ertapenem en 4730 aislamientos, 98'1%. De ellos el 0'1% fueron no sensibles en el período 2015/2016, 0'1% en 2015 y 0'08% en 2016. No hubo diferencias entre hombres y mujeres.

De las 5 cepas no sensibles, 3 se aislaron en el CHUAC y 2 en el CHUVI. El porcentaje de no sensibilidad en el CHUAC, 0'4% (p=0'01).

El test de concordancia de la no sensibilidad entre imipenem y ertapenem obtuvo un resultado moderado (índice kappa 0'49 [IC95%: 0'07-0'92]).

Aminoglucósidos. Gentamicina

Se estudio la no sensibilidad de *E. coli* a gentamicina en 4821 aislamientos, prácticamente 100% de los datos. El porcentaje global de aislamientos no sensibles fue del 12'9%, 13'5% durante el año 2015 y 12'2% durante el 2016. Estos datos son inferiores a los notificados en España al EARS-N 2015, 14'7%. De todos modos la no sensibilidad en Galicia están en el puesto 23º en relación a las de la UE según el informe del EARS-N del año 2015 en que los valores medios son del 10'4%.

No existieron diferencias significativas respecto al sexo.

En el HULA y en el HFe, el porcentaje de no sensible fue superior en relacion al resto de los hospitales. Ver anexo 4.

Aminoglucósidos. Tobramicina

Se estudió la no sensibilidad de *E. coli* a tobramicina en 3596 aislamientos, 74'6% del total. El porcentaje global de no sensibilidad fue del 14'8%, 16'2% en 2015 y 13'2% en 2016 y el descenso de no sensibilidad entre ambos años fue estadístricamnete significativo (p=0'01). El hospital POVISA no notificó datos de sensibilidad a tobramicina. En los hospitales CHUVI y HULA hay un mayor porcentaje de cepas no sensibles en relación al resto de los hospitales y en el CHOP menor que en el resto. Todas estas diferencias son estadísticamente significativas (p<0'05). Ver anexo 4.

Aminoglucósidos. Amikacina

Se estudió la no sensibilidad de E. coli a amikacina en 4787 aislamientos, 99'3% del total. La no sensibilidad global fue del 4'3 %, 4'5% en 2015 y 4'1% en 2016.

En los hospitales HCBa y POVISA todos los aislamientos fueron sensibles a amikacina. En el CHUAC hubo un 11'5% de aislamientos no sensibles y en el CHUO un 7'1%. Ambos porcentajes obtuvieron significación estadística respecto al resto de los hospitales (p<0'05). Por el contrario en los hospitales: CHUS (1'8%), CHUVI (1'5%) y HFe (1'7%) el porcentaje de no sensibilidad fue inferior con diferencias estadísticamente significativas en relación al resto de los hospitales. Ver anexo 4.

Cotrimoxazol.

Se estudió la no sensibilidad a cotrimoxazol en 4820 aislamientos, 99'96% del total. La no sensibilidad global fue del 28'7% durante el bienio, 27'3% en 2015 y 30'1% en 2016. y esta diferencia es estadísticamente significativa (p=0'03).

Respecto al sexo, hubo mayor porcentaje de aislamientos no sensibles en el sexo masculino con diferencias estadísticamente significativas en relación con las mujeres (p=0'0002).

En el HULA hubo un 35'5% de aislamientos no sensibles (p=0'0001) y en POVISA sin embargo un porcentaje 1nferior, 20'8% (p=0'007).

Multirresistencia.

Para analizar la multirresistencia y compararla con los datos del EARS-N correspondientes al año 2015, 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, mientras que el EARS-N 2015 lo fueron el 41'7%. Por otro lado, un 2'3% presentaron sensibilidad cuádruple, siendo la mitad que la notificada en el EARS-N 2015 (tabla 4-5)

Tabla 4-5. Porcentaje de *E. coli* no sensible a diferentes familias de antibióticos y su evolución.

SENSIBILIDAD COMBINADA	GALICIA 2007-08	GALICIA 2009-10	GALICIA 2011-12	GALICIA 2013-14	GALICIA 2015-16	EARS-N 2015
Todos sensibles	**37,5**	**36**	**35,2**	**35'2**	**37'9**	**41'7**
No sensibilidad única				**29'0**	**31'2**	**34'2**
aminopenicilinas	28,7	24	24,6	25'2	27'1	31'6
fluoroquinolonas	3,6	3,4	3,2	3'6	3'8	2'4
aminoglucósidos	1,2	0,2	0,3	0'2	0'3	0'2
carbapenemes	-	-	-	0'0	0'0	<0'1
No sensibilidad doble				**17'0**	**16'1**	**11'4**
aminopen + quinol	14,6	14	11,7	12'1	11'4	7'3
aminopen+cefalosp3ª	1,8	2,1	1,8	1'8	1'7	2'3
aminopen + aminogluc	1,9	1,8	2,6	2'5	3'0	1'6
quinol+ aminoluc	0,2	0,4	0,3	0'6	0'0	0'2
aminopenicilin+carbapenemes	-	-	-	0'0	0'0	<0'1
aminogluc+carbapenemes	-	-	-	0'0	0'0	<0'1
No sensibilidad triple				**15'9**	**12'6**	**7'6**
aminopen+quinol+aminogluc	3	5,9	9,5	8'6	6'4	2'8
aminopen+quinol+cefalosp 3ª	2,3	7,6	6,5	6'9	5'7	4'3
no sensibilidad triple con carbapenemes	-	-	-	0'0	0'0	<0'1
aminopen+aminogluc+cefalosp 3ª	0,3	0,3	0,6	0'4	0'4	0'4
No sensibilidad cuádruple				**2'9**	**2'3**	**5'2**
Aminopen+cefalosporinas3ª +quinol+carbapenemes	-	-	-	<0'1	<0'1	<0'1
Aminopen+cefalosporinas3ª+ aminogluc+carbapenemes	-	-	-	<0'1	<0'1	<0'1
Aminopen+cefalosporinas3ª+ quinol+aminogluc	-	-	-	2'9	2'3	5'1
No sensibilidad quíntuple				0'0	**<0'1**	**<0'1**

Aminopen: aminopenicilinas Quinol: fluorquinolonas, Cefalosp 3ª: cefalosporinas de 3ª generación; Aminogluc: aminoglucósidos

Capítulo 5

Resistencia en *Acinetobacter baumannii* en Galicia durante 2015 y 2016

Introducción. Mecanismos de resistencia. Resultados.

INTRODUCCIÓN

Acinetobacter baumannii es un cocobacilo gram negativo, aerobio no fermentador que se encuentra casi exclusivamente en ambientes hospitalarios. Tiene la capacidad de permanecer largos períodos de tiempo en superficies inertes y diseminarse rápidamente entre los pacientes hospitalizados causando brotes epidémicos. Puede presentarse como un simple colonizante o bien causar infecciones nosocomiales graves, las más frecuentes son neumonía (asociada a ventilación mecánica) y bacteriemia, ambas relacionadas con una alta morbilidad y mortalidad. Otras infecciones producidas por *Acinetobacter baumannii* son: meningitis asociada a procedimientos neuroquirúrgicos, infección urinaria en pacientes con sonda vesical, infecciones de piel y partes blandas y peritonitis en pacientes en diálisis peritoneal; y menos frecuentes: endocarditis, artritis séptica, osteomielitis y abscesos hepáticos.

Tiene la capacidad de adquirir resistencia a múltiples antimicrobianos y la acumulación de varios mecanismos implica resistencia a la mayoría de los antibióticos disponibles, esto supone un importante problema sanitario ya que compromete la capacidad para tratar a pacientes infectados por este patógeno.

Otra característica importante es la capacidad de formar biofilms lo que favorece su persistencia.

MECANISMOS DE RESISTENCIA

Antibióticos B-lactámicos.

A.baumannii presenta resistencia a la mayoría de betalactámicos, siendo infrecuente encontrar una cepa de este microorganismo con un fenotipo completamente sensible. De forma intrínseca posee una beta-lactamasa de clase C (AmpC) que hidroliza penicilinas, cefalosporinas y cefamicinas (cefoxitina y cefotetam).

Hay descritos 3 mecanismos principales de resistencia a los antibióticos beta-lactámicos en *A. baumannii*

1) Producción de Beta-lactamasas, la hidrólisis de beta-lactámicos por estos enzimas es el mecanismo mayoritario de resistencia. En *A. baumannii* se han identificado las 4 clases de

Beta-lactamasas :

-Beta-lactamasas de clase **A**: hidrolizan en distinto grado cefalosporinas de tercera (excepto cefamicinas),cuarta generación y aztreonam. Son inhibidas por ácido clavulánico y tazobactam. Dentro de este grupo se encuentran las beta-lactamasas de espectro extendido (**BLEE) :** PER, VEB, GES,TEM,CTX-M, SHV.

También son de clase A las beta-lactamasas tipo **KPC**, que confieren resistencia a todos los beta-lactámicos incluyendo carbapenemes. La actividad de estos enzimas puede verse enmascarada por la presencia intrínseca de su AmpC .

-Beta-lactamasas de clase **B**: son metalo-Beta-lactamasas que hidrolizan todos los antibióticos beta-lactámicos incluyendo carbapenemes, pero sin afectar al aztreonam (IMP, VIM, SIM y NDM).

-Beta-lactamasas de clase **C**: la hiperproducción de su AmpC intrínseca confiere resistencia a ticarcilina, cefotaxima,ceftazidima,cefepime y aztreonam, sin afectar a los carbapenémicos. No son inhibidas por ácido clavulánico.

-Beta-lactamasas de clase **D**: llamadas OXAs, hay descritas más de 400 pudiendo diferenciarse dos tipos:

*las OXA no carbapenemasas que hidrolizan amoxicilina, meticilina, cefaloridina y son resistentes a los inhibidores clásicos.

*y las OXA carbapenemasas, las encontradas en *A. baumannii* son las siguientes: OXA-23, OXA24-, OXA-51, OXA-58, OXA-235 y OXA-143, pueden estar codificadas de manera cromosómica o plasmídica. En el cromosoma de manera intrínseca posee OXA-51 que hidroliza débilmente imipenem y meropenem pero su expresión varía de acuerdo con la presencia/ausencia de la secuencia de inserción ISA*ba*1 en la región promotora.

La presencia de Beta-lactamasas de clase D que hidrolizan carbapenemes es el mecanismo más implicado en la resistencia a estos antimicrobianos.

2)defectos de permeabilidad;

-por variación en la estructura de **porinas**, proteínas que forman canales en la membrana bacteriana por donde entran los antibióticos, la pérdida de algunas (CarO, OmpA, Omp33-36) está asociado con resistencia a carbapenemes.

-por **bombas de expulsión**. Los antibióticos son expulsados al exterior de la célula por bombas, la más estudiada es la AdeABC, estos sistemas confieren resistencia a cefepime y cefotaxima. La bomba AbeM confiere resistencia a Imipenem.

3) modificación de la diana por alteración de las PBPs, proteínas necesarias para la formación e integridad de la pared bacteriana. Se ha especulado alteraciones en PBP2 asociado a resistencia a carbapenemes.

Aminoglucósidos.

-Se han descrito enzimas modificantes de los aminoglucósidos que cambian su estructura y los inactivan: acetiltransferasas (AAC3, AAC (6) I y II), adeniltransferasas (ANT(2”), ANT(3”) y fosfotransferasas (APH(3`) APH(3”)), presentes típicamente en transposones (segmentos de ADN entre los que se encuentran genes de resistencia a

antibióticos) que son transferidos entre bacterias patógenas. Muchas cepas de *A. baumannii* multirresistentes a todos los aminoglucósidos producen una combinación de enzimas modificantes difícil de interpretar fenotípicamente.

-bombas de expulsión: la sobreexpresión de la bomba de expulsión AdeABC confiere también resistencia a aminoglucósidos.

-La metilasa ArmA del16SrRNA responsable de la resistencia a amikacina, tobramicina y gentamicina y que se encuentra en muchas cepas de *A. baumannii* coexiste casi siempre con carbapenemasas tipo OXA como la OXA-23.

Quinolonas.

-La resistencia a quinolonas está asociada con modificaciones en el gen *gyr*A y parC que codifican las subunidades A de la ADN girasa y topoisomerasa IV, respectivamente, las dos enzimas son proteínas diana de quinolonas.

-La sobreexpresión de bombas de expulsión (AdeABC y AbeM) se han visto implicadas en la resistencia a fluorquinolonas en esta especie.

Polimixinas:Colistina.

-Modificación en la diana de unión: por pérdida o modificación del lipopolisacárido (LPS) de la membrana debido a mutaciones en el sistema regulador de dos componentes pmrA/B; o por mutaciones en los genes de biosíntesis de LPS, de manera que el antibiótico pierde afinidad por el mismo.

Glicilciclinas : Tigeciclina.

La resistencia a tigeciclina se debe a la sobreexpresión de bombas de expulsión (AdeABC, AdeFGH, AdeIJK).

RESULTADOS

Durante los años 2015 y 2016 se aisló *cinetobacter baumannii* en 19 episodios, 8 en 2015 y11 en 2016. Todos los aislamientos se hicieron en muestras de sangre. El 94'7% de los aislamientos procedían de hombres, índice de masculinidad 18'0. Cerca de la mitad de los casos se aislaron en pacientes del grupo entre 65 y 74 años. Los aislamientos (en número y porcentaje) por grupo de edad y año se muestran en la tabla 5-1.

Los datos resumidos de *Acinetobacter baumannii no sensible* a los antibióticos estudiados por hospital, sexo, edad y las tasas de incidencia (casos/100.000 habitantes/bienio) se muestran en el anexo 5.

Tabla 5-1. Número y porcentaje de aislamientos de *Acinetobacter baumannii* por año y grupo de edad.

GRUPO DE EDAD	2015	2016	%
0 a 4 años	0	0	0
5 a 14 años	0	0	0
15 a 44 años	3	0	15'8
45 64 años	1	3	21'0
65 a 74	4	5	47'4
75 y más	0	3	15'8
Total	**8**	**11**	**100**

La procedencia de los aislamientos por hospital y año se muestra en la tabla 5-2. En los hospitales HCBa, HFe y HULA no hubo ningún aislamiento de *A. baumannii* en sangre y/o líquido cefalorraquídeo en el bienio estudiado.

Tabla 5-2. *Acinetobacter baumannii* por hospital en los años 2015 y 2016

HOSPITAL	2015	2016
CHOP	2	1
CHUO	0	1
CHUAC	2	1
CHUS	0	3
POVISA	1	2
HCBa	0	0
HCCo	1	0
HFE	0	0
CHUVI	2	3
HULA	0	0
Total	**8**	**11**

Cefalosporinas. Ceftazidima

Se estudió la no sensibilidad a ceftazidima en el 100% de los aislamientos (n=19). La no sensibilidad global fue del 36'8%, 25'0% en 2015 y 45'5% en 2016. En los informes del EARS-N de 2015 no figuran los datos de no sensibilidad de *A. baumannii* a las cefalosporinas.

Respecto a los hospitales, en el CHUS todas las cepas aisladas (n=3) fueron no sensibles a ceftazidima, diferencia estadísticamente significativa en relación al resto de los hospitales (p=0’01).

Respecto al sexo, el 38'9% de los aislamientos en los hombres fueron no sensibles y no se aisló ninguna cepa no sensible en mujeres.

Los resultados de la concordancia de la no sensibilidad entre ceftazidima y otros antibióticos estudiados se muestran en la tabla 5-3.

Tabla 5-3. Concordancia entre no sensibilidad de *A. baumannii* a ceftazidima y otros antibióticos. 2015/2016

A	B	Kappa	significado
CeftazidimaR	GentamicinaR	0'37	Débil
CeftazidimaR	ImipenemR	**0'48**	Moderada
CeftazidimaR	Piperacilina/ tazobactamR	1'00	Muy buena
CeftazidimaR	TigeciclinaR	0'00	Pobre
CeftazidimaR	CiprofloxacinoR	0'37	Moderada

Piperacilina-tazobactam.

Se estudió la no sensibilidad de *A. baumannii* a piperacilina-tazobactam en el 79'0'% de los aislamientos (n=15). El 35'7% de los aislamientos fueron no sensibles, 16'7% en 2015 y 50% en 2016.

En el CHUS todos los aislamientos fueron no sensibles (n=3), y este dato es estadísticamente significativo en relación al resto de los hospitales estudiados (p=0'009).

Como muestra la tabla 5-3. la concordancia con la no sensibilidad a ceftazidima es muy buena.

Quinolonas: ciprofloxacino.

Se estudió la no sensibilidad de *A. baumannii* a ciprofloxacino en el 100% de los aislamientos. La no sensibilidad global fue del 21'1% en el bienio 2015/2016, 0% en 2015 y 36'4% en 2016, diferencias no estadísticamente significativas.

Respecto a la sensibilidad en los diferentes hospitales, en el CHUS el porcentaje de aislamientos no sensibles fue del 100% diferencia estadísticamente significativas en relación al resto (p=0'004). Ver anexo 5.

La concordancia entre la no sensibilidad de imipenem y ciprofloxacino es muy buena [kappa=0'82, IC95%: 0'5-1'2]; la de ciprofloxacino con piperacilina-tazobactam es

moderada [kappa=0'51, IC95%: 0'03-1'0] y la de ciprofloxacino con tigeciclina es pobre [kappa=0'0].

Los porcentajes de resistencia en la UE según consta en el informe EARS-N de 2015 fueron entre 0% en Bélgica al 94'9% en Grecia. En España fue del 64'2%, el triple que en Galicia, que se situaría en el puesto 14 de entre los países que enviaron datos al EARS-N 2015.

Tigeciclina.

Se estudió la no sensibilidad de *A. baumannii* a tigeciclina en 13 aislamientos (68'4%) y el 100% de ellos fue sensible, aunque hubo uno con CMI=1. No existen puntos de corte de sensibilidad según CLSI.

Aminoglucósidos. Gentamicina

Se analizó la no sensibilidad de *A. baumannii* a gentamicina en el 100% de los aislamientos. La no sensibilidad durante el bienio fue del 21'1%. En el año 2015 la no sensibilidad fue del 0'0% y en el 2016 del 36'4%.

Solo hubo aislamientos no sensibles en el CHUS y en el CHUO. En el CHUS el 100% de los aislamientos fueron no sensibles (n=3) y en el CHUO también lo fueron el 100% (n=1) con diferencias estadísticamente significativas, en ambos casos, en relación con el resto de los hospitales (p<0'05).

Los test de concordancia arrojaron resultados de concordancia débil con ceftazidima (tabla 5-3), muy buena con imipenem (tabla 5-4),buena con ciprofloxacino (índice kappa 0'68 [IC95%: 0'3-1'1] y moderada con piperacilina-tazobactam (índice kappa=0'51; [IC95%: 0'03-1'98]).

La tendencia de las resistencias de *A. baumannii* a aminoglucósidos en España y Portugal desciende entre 2013 a 2015, según consta en el informe EARS-N del año 2015. En Galicia existe una serie con pocos aislamientos, por lo que no se pueden sacar conclusiones.

Aminoglucósidos. Tobramicina

Se analizó la no sensibilidad de *A. baumannii* a tobramicina en el 63'2% de los aislamientos (n=12). La no sensibilidad fue del 33'3% durante el bienio. En el año 2015 la no sensibilidad fue del 0'0% y en el 2016 del 57'1%.

Solo hubo aislamientos no sensibles en el CHUO y en el CHUS, en este último con diferencia estadísticamente significativa en relación al resto de los hospitales (p=0'004).

La concordancia de la no sensibilidad a gentamicina y tobramicina es muy buena (índice kappa=1'0).

Aminoglucósidos. Amikacina

Se analizó la no sensibilidad de *A. baumannii* a amikacina en el 84'2% de los aislamientos (n=16). La no sensibilidad fue del 31'3% durante el bienio, 0'0% en el año 2015 y 55'6% en el 2016.

Como en el caso de tobramicina sólo hubo aislamientos no sensibles en el CHUS y en el CHUO.

Los test de concordancia obtuvieron resultados de muy buena concordancia con gentamicina (índice kappa 0'85 [IC95%: 0'6-1'1].

Carbapenemes. Imipenem

Se analizó la no sensibilidad de *A. baumannii* a imipenem en todos los aislamientos. La no sensibilidad fue del 15'8% durante el bienio, 0'0% en el año 2015 y 27'3% en el 2016.

Respecto a los hospitales en el CHUS la no sensibilidad fue del 100% con diferencia estadísticamente significativa en relación al resto de hospitales, (p<0'0001). No hubo aislamientos no sensibles en otros hospitales. Ver anexo 5.

La concordancia entre no sensibilidad a imipenem y a otros antibióticos se muestra en la tabla 5-4.

Tabla 5-4. Concordancia entre no sensibilidad de *A. baumannii* a imipenem y otros antibióticos. 2015/2016

A	B	Kappa	significado
ImipenemR	GentamicinaR	0'82	Muy buena
ImipenemR	MeropenemR	1'00	Muy buena
ImipenemR	Piperacilina/ tazobactamR	0'65	Buena
ImipenemR	TigeciclinaR	0'00	Pobre
ImipenemR	CiprofloxacinoR	0'82	Buena

En el global de España según consta en el informe EARS-N del año 2015, el porcentaje de resistencia a imipenem fue del 53'7%, muy superior al de Galicia que se situaría en el puesto 14º de entre los países de la UE, que abarca entre el 0% de Bélgica al 93'5% de Grecia.

Carbapenemes. Meropenem

Se analizó la no sensibilidad de *A. baumannii* a meropenem en 13 (68'4%) aislamientos. La no sensibilidad fue del 23'1% durante el bienio. En el año 2015 la no sensibilidad fue del 0'0% y en el 2016 del 37'5%.

Como para imipenem, solo hubo aislamientos no sensibles en el CHUS con diferencia estadísticamente significativa en relación al resto de los hospitales (p=0'0003).

Colistina.

Se estudió la no sensibilidad de *A. baumannii* a colistina en el 63'2% de los aislamientos (n=12). Durante el bienio 2015/2016 hubo 2 aislamientos no sensibles, 16'7%; 20'0% en 2015 y el 14'3% en 2016.

Las cepas resistentes se aislaron: 1 en el CHUO, 1 en el CHUVI. El porcentaje de no sensibilidad en el CHUO fue del 100% y ese dato fue estadísticamente significativo superior que el del resto de los hospitales (p=0’02). Ver anexo 5.

En Europa el 4'1% de los aislamientos informados en el año 2015 fue resistente a polimixinas con el 47'3% de resistencia en Grecia e Italia.

Multirresistencia.

Tal y como analiza el EARS-N en el informe del 2015 mostramos los datos de las resistencias únicas y/o combinadas a aminoglucósidos, quinolonas y carbapenemes. En este informe los antibióticos testigo fueron: gentamicina, imipenem y ciprofloxacino. Los resultados se muestran en la tabla 5-5.

Tabla 5-5. No sensibilidad de *A. baumannii* simple y combinada. 2015/2016

		Galicia 2015/16	EARS-N 2015
Sensibles a todos		73'6	36'9
No sensibilidad única		10'6	4'3
	Quinolonas	5'3	2'7
	Carbapenemes	0'0	0'6
	Gentamicina	5'3	1'0
No sensibilidad doble		0'0	9'7
	Carbapenemes+gentamicina	0'0	0'2
	Quinolonas+gentamicina	0'0	3'7
	Quinolonas+carbapenemes	0'0	5'8
No sensibilidad triple		15'8	49'0

Capítulos 6 y 7

Resistencia en *Enterococcus* sp. en Galicia durante 2015 y 2016

Introducción. Mecanismos de resistencia. Resultados.

INTRODUCCIÓN

Las bacterias del género *Enterococcus* son cocos Gram positivos. Pertenecieron al género *Streptococcus* como estreptococos del Grupo D hasta 1984. Suelen ser comensales del tracto digestivo del hombre y de diversos animales. Producen una gran variedad de infecciones en el ser humano incluyendo infección urinaria, bacteriemia, endocarditis entre otras.

En las últimas décadas se han convertido en uno de los principales patógenos nosocomiales debido especialmente a la dificultad para su tratamiento, condicionada por su resistencia intrínseca a la mayoría de los antibióticos. Son intrínsecamente resistentes a todas las cefalosporinas, al trimetroprim/sulfametoxazol, y a concentraciones terápeuticas de aminoglucósidos y clindamicina, además de presentar una moderada sensibilidad a penicilinas. Además, a lo largo de los años han ido adquiriendo resistencia a múltiples antibióticos, ya sea por la adquisición de genes de resistencia en plásmidos o transposones, o por mutaciones espontáneas.

La mayoría de las infecciones causadas por enterococos son producidas por *Enterococcus faecalis* (80%) siendo *Enterococcus faecium* el segundo en frecuencia. Sin embargo, es esta segunda especie (*E. faecium*) la que con mayor frecuencia es multirresistente y presenta mayores porcentajes de resistencia adquirida a los antimicrobianos. En las últimas dos décadas *E. faecium* ha surgido como un importante patógeno nosocomial debido, principalmente, a la expansión del complejo clonal 17, muy adaptado al medio hospitalario y que se disemina con mucha facilidad, hecho al que se añade el aumento de resistencia transferible a glucopéptidos y de la resistencia de alto nivel (RAN) a los aminoglucósidos.

MECANISMOS DE RESISTENCIA

Antibióticos Betalactámicos.

Los enterococos presentan cierta resistencia natural intrínseca a los beta-lactámicos que se debe a la baja afinidad de sus proteínas de unión a penicilinas (PBP de penicillin-binding proteins) a estos antibióticos. Esta resistencia varía según los diferentes betalactámicos, siendo las cefalosporinas las que presentan menor actividad. La más activa in vitro es la ampicilina y todos los enterococos sensibles a ella lo son también al resto de penicilinas y a las carbapenemas. Las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) de los aislados clínicos de *E. faecalis* son generalmente más bajas que las de los aislados de *E. faecium*.

La resistencia intrínseca a todas las cefalosporinas es de tal nivel que no se pueden utilizar para el tratamiento de infecciones causadas por enterococo. Sin embargo, existe un efecto sinérgico de la ampicilina con algunas cefalosporinas, como la ceftriaxona, tanto in vitro como in vivo en cepas de *E. faecalis*.

Los aislados clínicos de enterococo, principalmente *E. faecium*, (y muy rara vez *E. faecalis*), han desarrollado cada vez mayor resistencia a la ampicilina. En algunos hospitales más del 90% de las cepas de *E. faecium* son resistentes a la ampicilina. Esta resistencia de alto nivel (CMI a ampicilina ≥256 mg/l) se debe principalmente a la hiperproducción de la PBP5 que tiene una baja afinidad natural por las penicilinas y, además, capacidad para sustituir las funciones de las PBP sensibles a los betalactámicos. También puede deberse a mutaciones del gen pbp5 que implican una todavía menos afinidad por las penicilinas.

Algunas cepas de enterococo producen una beta-lactamasa idéntica a la estafilocócica de tipo A codificada por el gen *blaZ*. Son resistentes a penicilinas, amino-penicilinas y ureido-penicilinas, pero sensibles a imipenem, y a las combinaciones de beta-lactámicos con inhibidores de beta-lactamasas. Son muy raras y de momento no se han aislado en Europa.

Aminoglucósidos.

Los enterococos poseen intrínsecamente una resistencia de bajo nivel a los aminoglucósidos (CMI 4-64 mg/l de gentamicina, y de 16-256 mg/l de estreptomicina) por un transporte deficiente del aminoglucósido al interior de la bacteria. Esto hace que los aminoglucósidos no sean eficaces en monoterapia frente a los enterococos. Sin embargo, cuando se asocia un aminoglucósido con otro antibiótico que actúe sobre la pared celular (beta-lactámicos o glucopéptidos), se produce un gran aumento de la captación del aminoglucósido, resultando en un efecto sinérgico bactericida.

Los enterococos son capaces de evitar este efecto mediante la adquisición de genes que codifican la producción de enzimas inactivantes de aminoglucósidos o que median resistencia a agentes activos en la pared celular. Estas enzimas pueden ser fosfotransferasas, acetiltransferasas o nucleotidiltransferasas. Al inactivar los aminoglucósidos producen una RAN (la CMI puede aumentar hasta ≥2000 mg/l) y se pierde el efecto sinérgico en asociación con agentes activos en la pared celular. Estos mecanismos inactivan la gentamicina, tobramicina, amikacina y otros salvo la estreptomicina. La resistencia a estreptomicina se produce por cambios en la subunidad ribosómica 30S que resulta en una disminución de la unión de estreptomicina (CMI a estreptomicina de 128.000 mg/l).

En general la RAN a estreptomicina implica resistencia solamente a este antimicrobiano, mientras que la RAN a gentamicina implica RAN al resto de los aminoglucósidos más frecuentemente usados, excepto la estreptomicina.

Resistencia a glucopéptidos.

El mecanismo bioquímico de resistencia a los glucopéptidos se basa en la modificación de la diana: el pentapéptido de la pared celular terminado en D-Ala-D-Ala cambia un aminoácido por otro diferente. Puede contener D-Ala-D-Lac o D-Ala-D-Ser. El primero tiene una afinidad 1000 veces menor por la vancomicina mientras que el segundo tiene una afinidad 7 veces menor. En las cepas de enterococos resistentes a glucopéptidos esta capacidad de sintetizar precursores alternativos puede ser constitutiva o inducible por los glucopéptidos.

Se han descrito 8 operones distintos que median la resistencia adquirida a glucopéptidos en enterococo denominados *vanA, vanB, vanD, vanE, vanG, vanL, vanM, vanN* y uno que media resistencia intrínseca, denominado *vanC* con las variantes *vanC-1, vanC-2* y *vanC-3*. Hay subtipos de *vanB (B1-3), vanD (D1-5)* y *vanG (G1-2)*. En los tipos VanA, VanB, VanD y VanM el precursor alternativo es D-Ala-D-Lac, mientras que en los tipos VanC, VanE, VanL y VanN, el precursor alternativo es D-Ala-D-Ser.

El operón *vanA* codifica resistencia inducible de alto nivel a vancomicina (CMI ≥64 mg/l) y a teicoplanina (CMI ≥16 mg/l) y se adquiere generalmente a través del transposón *Tn1546* o de transposones relacionados de la familia *Tn3*. El operón *vanB* produce resistencia inducible de bajo o alto nivel a la vancomicina (CMI 4->1000 mg/l), pero no a teicoplanina y tampoco se induce por este antibiótico; no obstante se han descrito cepas de mutantes resistentes a teicoplanina durante el tratamiento, por lo que no se aconseja utilizarlo en cepas con el fenotipo VanB. Este operón está presente generalmente en el cromosoma, aunque también puede diseminarse por transposones conjugativos o plámidos. El operón *vanC* es una propiedad intrínseca de determinadas especies de enterococos móviles. Y produce bajo nivel de resistencia a la vancomicina (CMI 2-32 mg/l) y sensibilidad a teicoplanina. Los genes que codifican el fenotipo de resistencia VanC son endógenos en *E. gallinarum* (vanC-1), *E. casseliflavus* (vanC-2) *y E. flavescens* (vanC-3). El tipo de resistencia VanC es de codificación cromosómica y se expresa constitutivamente, aunque puede ser inducible en algunas cepas. El operón *vanD* codifica una resistencia de nivel moderado a vancomicina (CMI 64-128 mg/l) y a teicoplanina (CMI 4-64 mg/l), está presente en el cromosoma, es constitutivo, parece que no se transfiere y funciona como los operones *vanA* y *vanB.* Los operones *vanE* y *vanG* producen bajo nivel de resistencia a vancomicina (<16 mg/l) y sensibilidad a teicoplanina y parece que son adquiridos e inducibles. El fenotipo VanE, bioquímicamente se comporta como el fenotipo de resistencia VanC y genéticamente presenta la misma organización que el operón *vanC*. La organización genética del operón *vanG* es distinta de todo lo descrito anteriormente.

Se ha descrito la existencia de cepas de enterococo que requieren de la presencia de vancomicina para su crecimiento. La mayoría de ella presentaban el fenotipo VanB, pero también se han descrito cepas con el fenotipo VanA.

Resistencia a macrólidos, lincosamidas y estreptograminas A y B.

Los enterococos son intrínsecamente resistentes a la clindamicina y frecuentemente resistentes a los macrólidos por lo que estos no se usan para el tratamiento de las infecciones enterocócicas.

El mecanismo de resistencia más frecuente es la producción de una enzima que metila un residuo adenina en la subunidad 23S del ARN ribosómico. Esto genera un fenotipo denominado MLS_B (macrólidos-lincosamidas-estreptograminas B) que produce RAN (CMI >32 mg/l) a todos los macrólidos. Además pueden adquirir por conjugación un gen que codifica una bomba de expulsión activa que conduce a una resistencia de bajo nivel a la eritromicina (CMI 2-16 mg/l) y a otros macrólidos de 14 y 15 átomos de carbono.

Todas las cepas de *E. faecalis* son intrínsecamente resistentes a la combinación quinupristin/dalfopristín por ser resistentes a la estreptogramina A (dalfopristina). La resistencia adquirida a esta combinación en *E. faecium* puede ser debida a un único gen que media la resistencia a la estreptogramina A o a la combinación de estos genes con otros que median la resistencia a la estreptogramina B (quinupristina). La resistencia total se produce cuando están presentes ambos genes de resistencia.

Resistencia a oxazolidinonas.

Esta resistencia es poco frecuente. Y se debe a la mutación G2576Ten la subunidad 23S del ARN ribosómico. Los enterococos poseen múltiples copias del gen que codifica el 23S ARN ribosómico y se produce mayor nivel de resistencia a mayor número de alelos mutados. La mayoría de casos procedía de pacientes que habían recibido linezolid durante largos períodos, aunque también se ha descrito la diseminación clonal.

Sensibilidad disminuida a la daptomicina.

Se han descrito aislados de *E. faecalis* y *E. faecium* que desarrollaron resistencia a daptomicina durante el tratamiento con este antimicrobiano alcanzando CMI de hasta 16 mg/l. El mecanismo parece diferente al descrito en *Staphylococcus aureus*. Parece que uno de los genes implicados codifica una cardiolipina sintetasa, lo que conduce a alteraciones en la permeabilidad de la membrana y a resistencia.

Capítulos 6

Resistencia en *Enterococcus faecalis* en Galicia durante 2015 y 2016

RESULTADOS

Durante los años 2015 y 2016 se aislaron *Enterococcus faecalis* en 649 episodios, 306 en 2015 y 343 en 2016. Las muestras de las que procedieron los aislamientos fueron sangre en todos los casos. El 69% de los aislamientos pertenecieron a hombres y el 31% a mujeres.

Respecto a los grupos de edad se observa que los aislamientos se incrementan en los mayores. Los resultados se muestran en la tabla 6-1.

Los datos resumidos de Enterococcus faecalis *no sensible* a los antibióticos estudiados por hospital, sexo, edad y la incidencia (casos/100.000 habitantes/bienio) se muestran en el anexo 6.

Tabla 6-1. *Enterococcus faecalis* por año y grupo de edad

GRUPO DE EDAD	2015	2016	%
0 a 4 años	7	14	3,2
5 a 14 años	0	1	0'2
15 a 44 años	16	21	5'7
45 64 años	62	72	20'6
65 a 74	65	73	21'3
75 y más	156	162	49'0
Total	**306**	**343**	100

La procedencia de los aislamientos por grupo de edad se encuentra en la tabla 6-1 por hospital y año se muestran en la tabla 6-2.

Tabla 6-2. *Enterococcus faecalis* por hospital en los años 2015 y 2016

HOSPITAL	2015	2016
CHOP	27	25
CHUO	26	39
CHUAC	55	79
CHUS	83	61
POVISA	15	7
HCBa	3	4
HCCo	7	4
HFE	13	14
CHUVI	52	62
HULA	25	48
Total	**306**	**343**

Aminopenicilinas: ampicilina.

Se estudió la no sensibilidad a ampicilina en 647 aislamientos (99'7%). La no sensibilidad global fue del 0'15% (n=1). En los informes del EARS-N de 2015 no figuran los datos de no sensibilidad de *E. faecalis*, solamente figuran los datos de alto-nivel de resistencia a gentamicina, aunque sí se cita que la sensibilidad de *E. faecalis* a aminopenicilinas es general. Ver anexo 6.

Linezolid.

Se analizó la no sensibilidad de *E. faecalis* a linezolid en 646 aislamientos (99'5%). La no sensibilidad global durante el período fue del 1'2% (n=8). En el año 2015 la no sensibilidad fue del 2'3% y en el 2016 del 0'3%.

Fue más frecuente en mujeres que en hombres y esa diferencia es no significativa (p=0'05).

En el HFe los aislamientos no sensibles fueron del 7'4% con diferencia estadísticamente significativa en relación con el resto de hospitales (p=0'003) y el número de aislamientos informados para este antibiótico en este hospital fue de 27.

Vancomicina.

Se estudió la no sensibilidad de *E. faecalis* a vancomicina en 647 aislamientos el 99'7%. Solo hubo un aislamiento con categoría de sensibilidad intermedia en el HFe (0'2%), fue en un paciente varón de 45 a 64 años de edad.

Capítulo 7

Resistencia en *Enterococcus faecium* en Galicia durante 2015 y 2016

.

RESULTADOS

Durante los años 2015 y 2016 se aislaron *Enterococcus faecium* en 309 episodios, 165 en 2015 y 144 en 2016. Las muestras de las que procedieron los aislamientos fueron sangre en todos los casos. El 63'4% de los aislamientos procedían de hombres y el 42'1% de los aislamientos pertenecían a personas de 75 o más años de edad. Los aislamientos se incrementan en los mayores y no hubo ningún aislamiento en el grupo de 5 a 14 años. Los resultados se muestran en la tabla 7-1.

Los datos resumidos de *Enterococcus faecium no sensible* a los antibióticos estudiados por hospital, sexo, edad y las tasas de incidencia (casos/100.000 habitantes/bienio) se muestran en el anexo 7.

Tabla 7-1. *Enterococcus faecium* por año y grupo de edad

GRUPO DE EDAD	2015	2016	%
0 a 4 años	4	8	3'9
5 a 14 años	0	0	0
15 a 44 años	11	6	5'5
45 64 años	36	38	23'9
65 a 74	46	30	24'6
75 y más	68	62	42'1
Total	**165**	**144**	100

La procedencia de los aislamientos por hospital y año se muestran en la tabla 7-2.

Tabla 7-2. *Enterococcus faecium* por hospital en los años 2015 y 2016

HOSPITAL	2015	2016
CHOP	12	14
CHUO	21	21
CHUAC	33	29
CHUS	39	23
POVISA	4	4
HCBa	0	6
HCCo	1	0
HFE	5	7
CHUVI	30	23
HULA	20	17
Total	165	144

Aminopenicilinas: ampicilina.

Se estudió la no sensibilidad a ampicilina en 306 aislamientos (99'0%). La no sensibilidad global fue del 88'9% (n=272), 88'4% en 2015 y 89'4% en 2016. En los informes del EARS-N de 2015 no figuran los datos de no sensibilidad de *E. faecium* a este antibiótico, aunque citan que existe amplia diseminación de cepas de *E. faecium* ampicilinresistentes.

Respecto a los hospitales, en el HCBa el porcentaje de no sensibilidad fue del 50%, diferencia estadísticamente significativa en relación al resto de los hospitales (p=0'02), pero cabe destacar que en ese hospital solo se notificaron 6 aislamientos. En otros hospitales también aislamientos con menor no sensibilidad estadísticamente significativa en relación al resto, estos hospitales son el CHOP, 69'2% de aislamientos no sensibles (p=0'0009) y el HULA, con el 78'4% de no sensibles (p=0'03). Ver anexo 7.

Linezolid.

Se analizó la no sensibilidad de *E. faecium* a linezolid en 306 aislamientos (99'0%). La no sensibilidad global durante el período fue del 2'3%. En el año 2015 la no sensibilidad fue del 1'2% y en el 2016 del 3'4%. Esas diferencias entre los años no son significativas. Todos los aislamientos mostraron categoría de sensibilidad intermedia.

Respecto a los hospitales en el CHUO la no sensibilidad fue del 9'75% con diferencia estadísticamente significativa en relación al resto de hospitales, (p=0'0006). Ver anexo 7.

Vancomicina.

Se estudió la no sensibilidad de *E. faecium* a vancomicina en el 100% de los aislamientos (n=309). Durante el bienio 2015/2016 hubo 3 aislamientos resistentes, 0'97%; y por años 1'8% en 2015 y 0% en 2016.

Las cepas resistentes se aislaron: 2 en el CHUO Y 1 en el CHUAC. El porcentaje de no sensibilidad en el CHUO fue del 4'8% y ese dato fue estadísticamente significativo superior que el del resto de los hospitales (p=0'03). Ver anexo 7.
No existieron resistencias combinadas de vancomicina con daptomicina o linezolid.

Según se muestra en el informe del EARS-N del 2015 para *E. faecium* la no sensibilidad media a vancomicina en la UE es en 2015 del 8'3%, muy superior a lo mostrado en Galicia que está situado en 9º lugar de entre los 29 países que notifican al EARS-N. En España esta cifra es superior, del 2'5% en 2015, con valores en aumento, teniendo en cuenta que en el año 2013 la no sensibilidad fue del 0'9%, con un número similar de aislamientos informados. En Portugal la resistencia durante el año 2015 fue del 20'3%.

Capítulo 8

Resistencias en *Streptococcus pneumoniae* en Galicia durante 2015 y 2016

Introducción. Mecanismos de resistencia. Resultados.

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

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

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

Además, desde el año 2001 se dispone de una vacuna neumocócica de polisacáridos conjugada heptavalente (PCV-7 que incluye los serotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) y está indicada desde los 2 meses hasta los cinco años de edad.
En los últimos años, se han producido novedades en este campo que sin duda tendrán gran impacto sobre las enfermedades neumocócicas, como ha sido el registro de una vacuna de

polisacáridos conjugados 13-valente (VNC-13). Esta vacuna incluye además de los serotipos anteriores, los serotipos 6A y 19A responsables de una gran carga de enfermedad invasora, y los serotipos 1, 3, 5 y 7F. Está indicada para la prevención de la enfermedad invasiva, la neumonía y la otitis media aguda en lactantes, niños y adolescentes de 6 semanas a 17 años. Recientemente se amplió la indicación para la prevención de la enfermedad invasiva en adultos mayores de 18 años.

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

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

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

MECANISMOS DE RESISTENCIA

Resistencia a betalactámicos. El mecanismo de resistencia a la penicilina y al resto de antibióticos betalactámicos se debe únicamente a las alteraciones de las proteínas fijadoras de penicilina PBP (Penicilin Binding Proteins). Estas alteraciones condicionan una pérdida de la afinidad de las PBP por la penicilina y otros betalactámicos.
Las principales **PBP** alteradas en el neumococo son **1a, 2x y 2b** en resistentes a la penicilina y **PBP2x, PBP1a y PBP2a** en resistentes a las cefalosporinas de tercera generación.

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

En 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 **MLSb**, asociado a diferentes genes *erm*, es el que se presenta conmás 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 µg/ml).

Con respeto 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 la práctica clínica.

RESULTADOS

Durante los años 2015 y 2016 se estudiaron 533 cepas de *S. pneumoniae* (una por episodio), 497 en sangre, 36 en LCR. De éstas, 289 se aislaron en 2015 y 244 en 2016. En la tabla 8-1 se muestra el número de aislamientos por hospital y su evolución en el período 2007 a 2016. 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, aunque desde el año 2015 comenzó de nuevo a incrementarse el número de neumococos aislados. El 58'2% de los aislamientos se obtuvieron de varones.

Por grupo de edad, hubo más aislamientos en el grupo de 75 y más años (36'4%) seguidos por: 45 a 64 años (24'4%), 65 a 74 años (17'6%), 15 a 44 años (12'8%), 0 a 4 años (6'85%) y 5 a 14 años (2'1%).

Tabla 8-1. Evolución de los aislamientos de *S. pneumoniae* por hospital durante los años 2007 a 2016.

HOSPITAL	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
CHOP	55	49	54	34	35	37	26	19	43	25
CHUO	11	17	21	20	18	11	17	20	18	18
CHUAC	75	94	68	67	53	41	36	41	57	50
CHUS	61	32	62	61	41	49	41	34	59	42
HCBa	4	8	-	4	7	5	5	5	5	3
HCCo	5	7	11	14	6	2	17	4	4	10
POVISA	-	-	-	-	8	9	6	6	9	3
HCMonf	-	-	-	-	2	-	1	3	1	1
HFE	18	22	22	13	12	21	13	14	22	18
CHUVI	91	64	39	39	39	55	46	27	43	36
HULA	46	54	55	51	29	37	21	25	28	38
Total	366	347	332	303	250	267	229	198	289	244

Beta-lactámicos: penicilina.

Según los criterios de interpretación parenterales no meníngeas de las sensibilidades de *S. pneumoniae* previos a 2009 (CLSI), en el bienio 2015/2016 el 17'4% de los aislamientos fueron no

sensibles a penicilina, 13'7% con sensibilidad intermedia y 3'7% no sensible. Estas cifras son inferiores a las de años previos.

Tabla 8-2. Porcentaje de no sensibilidad de *S. pneumoniae* a penicilina en el período 2007/2016, criterios meníngeos CLSI, por hospital.

Penicilina I+R criterios meníngeos	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
CHOP	23	25	11	21	23	8	38	31	26	24
CHUO	20	6	29	25	22	27	23	35	6	28
CHUAC	23	26	21	20	23	22	30	17	12	24
CHUS	13	6	17	8	20	10	22	29	17	7
HCCo	67	43	45	43	33	50	29	0	25	10
HFE	23	27	5	15	0	5	15	29	18	11
CHUVI	9	9	31	21	26	16	17	15	21	22
HCBa	0	14	-	-	14	40	20	0	40	0
HULA	21	21	25	16	17	35	43	8	14	8
HCMonf	-	-	-	-	0	-	0	0	0	0
POVISA	-	-	-	-	50	11	33	33	33	33
TOTAL	**18**	**18**	**21**	**18**	**22**	**18**	**25**	**21**	**18**	**17**

El porcentaje de aislamientos de neumococo no sensible a penicilina por hospital siguiendo criterios meníngeos CMI>0'06 se muestran en la tabla 8-2.
Sin embargo, con los nuevos criterios CLSI, no meníngeos CMI≥4, las cepas no sensibles durante el bienio fue solo del 0'37% (n=2), una con CMI=4 aislada en el CHUVI y otra con CMI=6 aislada en el CHOP. Veinte aislamientos tuvieron CMI>1 a penicilina (3'8%).

Se constata un gran incremento de no sensibilidad a penicilina en Galicia durante 2013 (7 puntos porcentuales) aunque con un descenso en el 2014 que se consolida durante el 2015 y 2016.

La no sensibilidad en Galicia es inferior al global de España y superior a la de Portugal. Si se compara con el resto de países europeos que mandaron sus datos al EARS-N durante el año 2015, de 29 países participantes Galicia estaba en el numero 20, y España en el 24 con solo mayor no sensibilidad en Islandia, Polonia, Malta, Rumanía y Chipre. (Tabla 8-3)

Tabla 8-3. Porcentaje de *S. pneumoniae* no sensible a penicilina (I+R) por año y país. Datos del EARS-N de 2007 a 2016.

Penicilina	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Galicia	19	18	21	18	22	18	25	21	18	17
España	22	23	22	30	30	27	30	28	23	-
Portugal	16	18	18	15	10	8	8	10	11	-

Beta-lactámicos: cefotaxima.

En el bienio 2015/2016, todos os aislamientos de *S. pneumoniae* fueron sensibles a cefotaxima, siguiendo criterios no meníngeos.

Macrólidos: eritromicina.

En el bienio 201152016, el 23% de los neumococos eran no sensibles a la eritromicina.

Los porcentajes de aislamientos de neumococo no sensibles a eritromicina por hospital, se muestran en la tabla 8-4.

Los fenotipos de no sensibilidad asociados a macrólidos se estudiaron en 61 aislamiento y fueron fenotipo M (n=4, 6'6%) y MLS_B (n=57, 93'4%).

La sensibilidad a eritromicina en Europa durante el año 2015 fue muy variable, va desde 0% en Luxemburgo al 40% en Malta. En la tabla 8-5 se muestra la evolución de no sensibilidad a eritromicina en Galicia, España y Portugal de 2007 a 2016. En Galicia el porcentaje de no sensible de neumococo a eritromicina, 28% en 2016, sería de los más altos de los países que enviaron datos al EARS-N 2015.

Tabla 8-4. Porcentaje de no sensibilidad de *S. pneumoniae* a eritromicina en el período 2013/2016 por hospital.

Eritromicina I+R	2013	2014	2015	2016
CHOP	50'0	47'4	27'9	38'9
CHUO	23'5	35'0	22'2	50'0
CHUAC	33'3	22'0	14'0	28'2
CHUS	9'8	26'5	30'5	16'7
HCCo	5'9	25'0	0'0	66'7
HFE	15'3	21'4	9'1	12'5
CHUVI	17'4	29'6	31'0	28'6
HCBa	20'0	60'0	20'0	50'0
HULA	47'6	8'0	21'4	26'7
HCMonf	0'0	33'3	0'0	0'0
POVISA	33'3	33'3	44'4	50'0
TOTAL	**24'9**	**27'2**	**23'7**	**28'4**

Quinolonas: levofloxacino.

Solo se encontraron 4 cepas no sensibles, 0'8%, una de ellas se aisló en el año 2015 y 3 en el 2016. Los hospitales de origen de las cepas fueron CHUAC, Hospital da Costa Burela, HULA y CHUVI.

No sensibilidad doble a penicilina y eritromicina.

El porcentaje de cepas con no sensibilidad dual a penicilina y eritromicina es del 11'8% y el 71'4% de los aislados fue sensible ambos. El test de Kappa indicó concordancia moderada (0'48. IC95%: 0'39-0'57).

Vancomicina. No se encontraron aislamientos no sensibles a vancomicina.

Tabla 8-5. Porcentaje de cepas no sensibles a macrólidos en España, Galicia y Portugal en el período 2007 a 2016.

Eritromicina	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Galicia	20	25	23	25	28	22	25	27	24	28
España	18	22	19	27	25	26	26	20	23	-
Portugal	23	22	22	22	15	19	21	16	17	-

Serotipado. Serotipos incluidos en la vacuna 13-valente.

En las cepas estudiadas se identificaron 41 serotipos diferentes y en éstos, 149 de las cepas pertenecen a serotipos incluidos en la vacuna 13-valente. Los serotipos más frecuentes fueron el 8 (n=82), el 3 (n=70), el 9N (n=36), el 22F (n=36) y el 19 A (n=32). Cuatro aislamientos fueron no tipables.

Las cepas no susceptibles a penicilina con los nuevos criterios de CLSI se correspondieron fundamentalmente con el serotipo 11A. Utilizando criterios meníngeos, los serotipos con no sensibilidad (I+R) a penicilina fueron 19A (n=19, 20'4%), 6C (n=17, 18'3%), 11A (n=12, 12'9%), 15A (n=11, 11'8%) y 24F (n=10, 10'8%).

Respecto a eritromicina los serotipos más frecuentemente asociados con no sensibilidad fueron el 19A (n=24, 19'7%), 6C (n=22, 18'0%), 15A (n=15, 12'3%), 33F (n=12, 9'8%), 23A (n=10, 8'2%) y 24F (n=10, 8'2%).

ANEXO 1. Porcentaje y/o número de aislamientos no sensibles de *S. aureus* durante 2007 a 2016, por hospital

Ciprofloxacino			Levofloxacino	Cipro/Levo	Levofloxacino
Hospital	**2007/2008**	**2009/2010**	**2011/2012**	**2013/2014**	**2015/2016**
CHOP	-	16	30	20	28
CHUO	43	30	32	33	30
CHUAC	22	21	22	18	21
CHUS	26	29	24	22	17 (p=0'007)
HCCo	17	27	22	24	23
HFE	20	19	19	16	13
CHUVI	28	32	29	30	21
HCBa	56	75	66	-	46 (p=0'002)
HULA	23	23	19	-	22
POVISA	-	-	-	8	22
Cotrimoxazol					
Hospital	**2007/2008**	**2009/2010**	**2011/2012**	**2013/2014**	**2015/2016**
CHOP	0	2	0	1	1
CHUO	3	1	0	1	0
CHUAC	2	2	4'7	1	2 (p=0'01)
CHUS	1	0	0'3	0,3	0
HCCo	0	0	0	3	0
HFE	0	2	0	2	0
CHUVI	3	0	0'3	1	1
HCBa	2	0	0	-	0
HULA	3	0	0'3	0,5	0
POVISA	-	-	-	0	2

Meticilina					
Hospital	2007/2008	2009/2010	2011/2012	2013/2014	2015/2016
CHOP	20	13	29	24	26
CHUO	42	26	31	30	26
CHUAC	20	18	22	14	21
CHUS	22	24	24	20	17
HCCo	17	27	28	15	14
HFE	12	9	16	14	13
CHUVI	20	27	27	25	18
HCBa	57	57	66	-	50 (p=0'0002)
HXLU	19	19	20	27	22
POVISA	-	-	-	7	19

Vancomicina					
Hospital	2007/2008	2009/2010	2011/2012	2013/2014	2015/2016
CHOP	0	0	0	0	0
CHUO	0	0	0	0	1 cepa VISA
CHUAC	0	0	0	0	4 cepas VISA
CHUS	0	0	0	0	0
HCCo	0	0	0	0	0
HFE	0	0	0	0	0
CHUVI	2 cepas*	0	1 cepa*	0	0
HCBa	0	0	0	0	0
HULA	0	0	1 cepa**	0	0
POVISA	-	-	-	0	0

Daptomicina					
Hospital	2007/2008	2009/2010	2011/2012	2013/2014	2015/2016
CHOP	-	-	-	0	1 cepa
CHUO	-	-	-	1 cepa	1 cepa
CHUAC	-	-	-	0	0
CHUS	-	-	-	0	0
HCCo					0
HFE	-	-	-	0	0
CHUVI	-	-	-	0	0
HCBa	-	-	-	0	0
HULA					0
POVISA	-	-	-	0	0

Gentamicina					
Hospital	2007/2008	2009/2010	2011/2012	2013/2014	2015/2016
CHOP	3	6,5	1	3	2
CHUO	9	5	7	7	4
CHUAC	7	7,4	10	3	5
CHUS	3	2	24	5	4
HCCo	0	0	0	6	5
HFE	16	7	7	8	3
CHUVI	3	6	7	3	2
HCBa	0	4	2’5	-	11
HULA	6	7	5	7	6
POVISA	-	-	-	2	5

Eritromicina					
Hospital	2007/2008	2009/2010	2011/2012	2013/2014	2015/2016
CHOP	-	-	-	20	23
CHUO	-	-	-	32	30
CHUAC	-	-	-	15	21
CHUS	-	-	-	26	25
HCCo	-	-	-	15	23
HFE	-	-	-	25	21
CHUVI	-	-	-	57	67 (p<0'0001)
HCBa					79 (p<0'0001)
HULA	-	-	-	23	22
POVISA	-	-	-	25	83 (p<0'0001)

Linezolid					
Hospital	2007/2008	2009/2010	2011/2012	2013/2014	2015/2016
CHOP	0	0	0	0	0
CHUO	0	0	0	0	1 cepa
CHUAC	0	0	0	0	0
CHUS	0	0	0	0	0
HCCo	0	0	0	0	0
HFE	0	0	0	0	0
CHUVI	1 cepa	0	0	1 cepa	0
HCBa	0	0	0	0	0
HULA	0	0	0	0	0
POVISA	-	-	-	0	0

Clindamicina					
Hospital	2007/2008	2009/2010	2011/2012	2013/2014	2015/2016
CHOP	-	-	-	20	16
CHUO	-	-	-	32	21
CHUAC	-	-	-	15	14
HCCo	-	-	-	15	14
HFE	-	-	-	25	15
CHUVI	-	-	-	57	15
HCBa	-	-	-	-	18
HULA	-	-	-	25	13
POVISA	-	-		25	22

ANEXO 1. Casos/100.000 habitantes de las infecciones por *S. aureus* 2007 a 2016.

Bienio	Daptomicina	Eritromicina	Gentamicina	Ciprofloxacinolevofloxacino	Cotrimoxazol	Meticilina	Rifampicina	Linezolid	Vancomicina[1]	Clindamicina
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	-
2015/2016	0	21'8	2'8	14'1	0'7	13'1	0'5	0	0'3	11'4
SEXO MUJER										
Bienio	**Daptomicina**	**Eritromicina**	**Gentamicina**	**Ciprofloxacinolevofloxacino**	**Cotrimoxazol**	**Meticilina**	**Rifampicina**	**Linezolid**	**Vancomicina**	**Clindamicina**
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	-
2015/2016	0'07	10'2	1'2	6'3	0	5'2	0'3	0'07	0'07	5'5

EDAD 0 A 4 AÑOS

Bienio	Daptomicina	Eritromicina	Gentamicina	Ciprofloxacinolevofloxacino	Cotrimoxazol	Meticilina	Rifampicina	Linezolid	Vancomicina	Clindamicina
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	-
2015/2016	0	14'9	0	3’0	0	4'0	1'0	0	0	6'9

EDAD 5 A 14 AÑOS

Bienio	Daptomicina	Eritromicina	Gentamicina	Ciprofloxacino levofloxacino	Cotrimoxazol	Meticilina	Rifampicina	Linezolid	Vancomicina	Clindamicina
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	
2015/2016	0	4'5	0	0'9	0	0'9	0	0	0	1'8

15 a 44 AÑOS										
Bienio	Daptomicina	Eritromicina	Gentamicina	Ciprofloxacino levofloxacino	Cotrimoxazol	Meticilina	Rifampicina	Linezolid	Vancomicina	Clindamicina
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	-
2015/2016	**0**	**3'9**	**0'3**	**1'5**	**0'1**	**1'1**	**0'1**	**0**	**0'1**	2'0
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	-
2015/2016	0	13'1	1'8	6'5	0'5	6'6	0'4	0	0'1	7'0

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	-
2015/2016	0'3	28'9	4'5	18'6	0'3	17'0	0'3	0	0'3	18'3

MÁS DE 75 AÑOS										
Bienio	Daptomicina	Eritromicina	Gentamicina	Ciprofloxacino levofloxacino	Cotrimoxazol	Meticilina	Rifampicina	Linezolid	Vancomicina	Clindamicina
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	-
2015/2016	0	49'8	6'3	42'0	0'9	35'5	1'1	0'3	0'6	24'3

ANEXO 2. Tasas de aislamientos no sensibles/100.000 habitantes de las infecciones por *P. aeruginosa.* Período 2013 a 2016

Bienio	Piperacilina+ tazobactam	Ciprofloxacino	Ceftazidima	Cefepime	Imipenem	Meropenem	Gentamicina	Tobramicina	Amikacina	Colistina
SEXO HOMBRE										
2013/2014	2'6	4'6	3'0	3'7	4'0	3'6	3'5	1'8	0'8	0'7
2015/2016	3'4	5'5	3'1	3'6	4'5	3'9	4'7	2'4	1'0	0'5
SEXO MUJER										
Bienio	Piperacilina+ tazobactam	Ciprofloxacino	Ceftazidima	Cefepime	Imipenem	Meropenem	Gentamicina	Tobramicina	Amikacina	
2013/2014	1'4	2'9	1'5	1'3	1'9	1'8	2'5	1'5	0'9	0'3
2015/2016	1'7	2'3	1'5	1'3	1'7	1'3	2'2	1'3	0'8	0'1
EDAD 0 A 4 AÑOS										
Bienio	Piperacilina+ tazobactam	Ciprofloxacino	Ceftazidima	Cefepime	Imipenem	Meropenem	Gentamicina	Tobramicina	Amikacina	Colistina
2013/2014	0'9	0'9	0'9	0'9	0'9	0'9	0'9	0'9	0'9	0
2015/2016	0	0	0	0	0	0	1'0	1'0	0	0
5 A 14 AÑOS										
Bienio	Piperacilina+ tazobactam	Ciprofloxacino	Ceftazidima	Cefepime	Imipenem	Meropenem	Gentamicina	Tobramicina	Amikacina	Colistina
2013/2014	0	0	0	0	0	0	0'5	0	0	0
2015/2016	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Bienio	Piperacilina+ tazobactam	Ciprofloxacino	Ceftazidima	Cefepime	Imipenem	Meropenem	Gentamicina	Tobramicina	Amikacina	Colistina
15 A 44 AÑOS										
2013/2014	0'3	0'8	0'7	0'7	1'0	0'9	0'7	0'5	0	0
2015/2016	**0'6**	**0'8**	**0'6**	**0'5**	**0'7**	**0'8**	**1'0**	**0'5**	**0'1**	0
45 A 64 AÑOS										
2013/2014	2'0	4'3	2'1	2'2	3'9	3'4	3'3	2'2	0'8	0'8
2015/2016	2'3	3'5	2'3	2'9	3'3	2'5	3'8	1'8	1'7	0'1
65 y MÁS										
2013/2014	5'4	9'3	5'7	6'6	6'2	5'7	7'6	3'4	2'5	1'1
2015/2016	6'8	10'4	5'6	5'9	7'7	6'4	8'0	4'5	1'5	0'9

ANEXO 2. Porcentaje de no sensibilidad de *P. aeruginosa* por hospital 2013 a 2016

Amikacina			Gentamicina			Tobramicina		
Hospital	2013/2014	2015/2016	Hospital	2013/2014	2015/2016	Hospital	2013/2014	2015/2016
CHOP	14'3	6'9	CHOP	40'5 (p=0'007)	10'0	CHOP	40'5 (p<0'0001)	3'4
CHUO	2'4	2'2	CHUO	14'3	24'4	CHUO	2'4 (p=0'02)	4'4
CHUAC	4'7	9'7	CHUAC	14'1	25'2	CHUAC	3'1 (p=0'009)	16'5
CHUS	4'8	1'35 (p=0'03)	CHUS	20'3	32'4 (p=0'02)	CHUS	10'9	21'6 (p=0'008)
HCCo	10	22'2	HCCo	20	44'4	HCCo	0'0	0'0
HFE	0'0	4'3	HFE	40	13'0	HFE	10'0	9'5
CHUVI	8'3	16'0	CHUVI	22'4	16'7	CHUVI	15'2	11'8
HCBa	-	-	HCBa	-	0'0	HCBa	-	11'1
HULA	13'7	6'8	HULA	31'8	2'72	HULA	15'6	9'1
POVISA	0'0	0'0	POVISA	23'1	11'1	POVISA	16'7	6'7

Cefepime			Ceftazidima			Ciprofloxacino		
Hospital	2013/2014	2015/2016	Hospital	2013/2014	2015/2016	Hospital	2013/2014	2015/2016
CHOP	31'7 **(p=0'03)**	6'6	CHOP	**33'3 (p=0'002)**	10'3	CHOP	58'5 **(p=0'0001)**	20'7
CHUO	14'3	13'3	CHUO	7'1	8'9	CHUO	38'1	28'9
CHUAC	14'1	14'6	CHUAC	7'8 **(p=0'02)**	12'6	CHUAC	23'4	28'2
CHUS	23'4	27'0 **(p=0'005)**	CHUS	17'2	24'3 **(p=0'01)**	CHUS	18'8	35'1 **(p=0'03)**
HCCo	10'0	33'3	HCCo	0'0	22'2	HCCo	20	22'2
HFE	41'7 **(p=0'005)**	17'4	HFE	30	17'4	HFE	35	8'7
CHUVI	18'6	17'3	CHUVI	21'6	16'4	CHUVI	25'5	25'9
HCBa	-	0'0	HCBa	-	0'0	HCBa	-	33'3
HULA	20'8	9'1	HULA	13'7	6'8	HULA	19'6	11'4 **(p=0'02)**
POVISA	31'6	16'7	POVISA	30'8	27'8	POVISA	23'1	23'5

Imipenem			Meropenem			Piperacilina/tazobactam		
Hospital	2013/2014	2015/2016	Hospital	2013/2014	2015/2016	Hospital	2013/2014	2015/2016
CHOP	31'7 (p=0'03)	16'7	CHOP	58'5 (p=0'0001)	38'5	CHOP	14'3	20'0
CHUO	14'3	20'0	CHUO	38'1	17'8	CHUO	2'4	6'7
CHUAC	14'1	24'3	CHUAC	23'4	21'5	CHUAC	4'7	10'7
CHUS	23'4	21'6	CHUS	18'8	18'9	CHUS	4'8	27'0 (p=0'009)
HCCo	10'0	33'3	HCCo	20	40'0	HCCo	10	22'2
HFE	41'7 (p=0'005)	17'4	HFE	35	4'8	HFE	0'0	4'6
CHUVI	18'6	21'8	CHUVI	25'5	21'1	CHUVI	8'3	25'5
HCBa	-	11'1	HCBa	-	11'1	HCBa	-	11'1
HULA	20'8	11'4	HULA	19'6	11'1	HULA	13'7	4'5 (p=0'02)
POVISA	31'6	16'7	POVISA	23'1	21'4	POVISA	0'0	33'3

Colistina		
Hospital	2013/2014	2015/2016
CHOP	0'0	0'0
CHUO	5'7	8'9 (p=0'0001)
CHUAC	13'5 (p=0'002)	1'4
CHUS	1'6*	0'0
HCCo	25'0* (p=0'04)	0'0
HFE	0'0	0'0
CHUVI	0'0	0'0
HCBa	-	0'0
HULA	8'6	7'1
POVISA	0'0	0'0

ANEXO 3. Tasas de aislamientos no sensibles/100.000 habitantes de las infecciones por K. *pneumoniae.* Período 2013 a 2016

Bienio	Amoxicilina-clavulánico	Ciprofloxacino	Ceftazidima	Cefotaxima	Cefepime	Imipenem	Ertapenem	Gentamicina	Tobramicina	Amikacina	Cotrimoxazol	Colistina
SEXO HOMBRE												
2013/14	7'2	6'0	4'8	4'6	-	0'5	1'4	1'2	2'9	1'4	6'1	-
2015/16	14'3	15'8	14'2	14'2	13'4	7'7	8'8	9'3	10'4	9'7	15'7	0'08
SEXO MUJER												
2013/14	3'4	2'8	1'8	1'8	-	0'4	0'6	0'5	1'4	0'5	2'9	-
2015/16	6'5	6'0	5'9	5'8	5'1	3'2	3'7	3'8	4'0	3'6	6'3	0'28
EDAD 0 A 4 AÑOS												
2013/14	1'9	0'9	1'9	1'9	-	0	0	0'9	0'9	0	3'7	-
2015/16	5'0	3'0	4'9	5'0	4'0	1'0	1'0	3'0	4'0	1'0	3'0	1
5 A 14 AÑOS												
2013/14	0	0	0'5	0	-	0	0	0	0	0	0'5	-
2015/16	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Bienio	Amoxicilina-clavulánico	Ciprofloxacino	Ceftazidima	Cefotaxima	Cefepime	Imipenem	Ertapenem	Gentamicina	Tobramicina	Amikacina	Cotrimoxazol	Colistina
15 A 44 AÑOS												
2013/14	1'0	0'7	0'6	0'6	-	0	0	0'3	0'4	0'1	0'8	-
2015/16	1'6	1'9	1'9	1'7	1'9	1'0	0'7	1'0	1'2	0'8	2'0	0
45 A 64 AÑOS												
2013/14	3'6	2'1	2'4	2'2	-	0'4	0'8	1'1	1'2	0'5	2'5	-
2015/16	9'1	9'2	8'6	8'3	8'5	5'3	6'0	5'9	6'2	6'4	10'2	0
65 A 74 AÑOS												
2013/14	11'0	11'0	7'0	6'7	-	1'3	2'0	2'7	5'7	4	11'7	-
2015/16	23'1	25'3	22'1	21'5	21'8	13'8	14'8	15'7	18'0	16'7	25'4	
75 AÑOS Y MÁS												
2013/14	20'4	17'5	11'5	12'1	-	1'7	4'3	7'8	8'0	2'6	15'8	-
2015/16	33'2	39'5	31'7	32'8	30'0	15'2	20'3	22'6	23'2	19'7	38'9	1

Amoxicilina-ácido clavulánico			Colistina		
Hospital	2013/2014	2015/2016	Hospital	2013/2014	2015/2016
CHOP	30'2	12'3	CHOP	-	0'0
CHUO	34'4 (p=0'01)	20'6	CHUO	-	-
CHUAC	19'6	35'1	CHUAC		1 cepa
CHUS	26'1	49'3 (p<0'00001)	CHUS		0'0
HCCo	23'1	23'5	HCCo		0'0
HFE	13'3	8'1	HFE	-	-
CHUVI	19'3	38'8	CHUVI	-	4 cepas
HCBa	-	10'0	HCBa	-	-
HULA	25'4	24'3	HULA	-	-
POVISA	23'5	29'2	POVISA	-	-

Imipenem			Ertapenem			Ciprofloxacino		
Hospital	2013/2014	2015/2016	Hospital	2013/2014	2015/2016	Hospital	2013/2014	2015/2016
CHOP	1'9	3'9	CHOP	5'9	6'6	CHOP	22'6	22'1
CHUO	0	0	CHUO	2'2	0	CHUO	24'7	19'6
CHUAC	5'4 (p=0'01)	17'7	CHUAC	8'9 (p=0'01)	17'9	CHUAC	15'2	33'3
CHUS	1'8	30'8 (p<0'0001)	CHUS	4'4	42'9 (p<0'00001)	CHUS	29'2 (p=0'008)	56'4 (p<0'00001)
HCCo	7'7	0	HCCo	15'4	0	HCCo	15'4	35'3
HFE	0	0	HFE	0	0	HFE	10'0	13'5
CHUVI	2'3	28'8 (p<0'0001)	CHUVI	3'4	29'3	CHUVI	14'8	37'7
HCBa	-	0	HCBa	-	0	HCBa	-	20
HULA	1'6	1'4	HULA	3'3	4'1	HULA	20'3	20'3
POVISA	0'0	4'2	POVISA	0'0	4'2	POVISA	11'8	12'5

Cefepime			Cefotaxima			Ceftazidima		
Hospital	2013/2014	2015/2016	Hospital	2013/2014	2015/2016	Hospital	2013/2014	2015/2016
CHOP	-	13'0	CHOP	18'9	16'9	CHOP	18'9	15'6
CHUO	-	10'3	CHUO	9'7	11'2	CHUO	9'7	11'2
CHUAC	-	28'1	CHUAC	13'4	29'8	CHUAC	13'4	30'1
CHUS	-	57'5 (p<0'00001)	CHUS	24'1 (p=0'002)	55'6 (p<0'0001)	CHUS	24'1 (p=0'003)	55'1 (p<0'00001)
HCCo	-	23'5	HCCo	15'4	23'5	HCCo	15'4	23'5
HFE	-	8'1	HFE	10'0	5'6	HFE	10'3	5'6
CHUVI	--	33'8	CHUVI	12'5	33'5	CHUVI	12'6	35'5
HCBa	-	0'0	HCBa	-	0'0	HCBa	-	0'0
HULA	-	13'5	HULA	11'1	13'5	HULA	12'7	12'2
POVISA	-	12'5	POVISA	17'6	12'5	POVISA	17'6	12'5

Amikacina			Gentamicina			Tobramicina		
Hospital	2013/2014	2015/2016	Hospital	2013/2014	2015/2016	Hospital	2013/2014	2015/2016
CHOP	3'8	3'9	CHOP	9'4	11'7	CHOP	11'3	5'6
CHUO	0'0	0'9	CHUO	2'2	5'6	CHUO	1'1	7'5
CHUAC	8'9 (p=0'01)	20'3	CHUAC	2'7	4'6	CHUAC	11'6	24'2
CHUS	6'3	44'6 (p<0'0001)	CHUS	13'3 (p=0'02)	46'3 (p<0'0001)	CHUS	18'6 (p=0'007)	50'2 (p<0'0001)
HCCo	0'0	6'3	HCCo	0'0	23'5	HCCo	15'4	23'5
HFE	0'0	0'0	HFE	6'7	5'4	HFE	6'9	0'0
CHUVI	1'1	25'3	CHUVI	5'7	31'3 (p=0'001)	CHUVI	7'7	54'4 (P=0'0001)
HCBa	-	0'0	HCBa	-	0'0	HCBa	-	-
HULA	9'4 (p=0'04)	6'9	HULA	17'2 (p=0'004)	5'4	HULA	17'2	10'8
POVISA	0'0	0'0	POVISA	11'8	29'1	POVISA	-	100 (1 cepa)

ANEXO 4.

Casos/100.000 habitantes de las infecciones por *E. coli* 2007/2016

Bienio	Ampicilina	Amoxicilina clavulánico	Ciprofloxacino	Cefotaxima	Cefepime	Imipenem	Ertapenem	Gentamicina	Tobramicina	Amikacina	Cotrimoxazol
EDAD 0 A 4 AÑOS											
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
2015/2016	46'5	14'9	6'9	2'0	2'0	0'0	0'0	7'9	4'0	1'0	13'9
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
2015/2016	3'1	1'3	0'9	0'5	0'5	0'0	0'0	0'0	0'0	0'0	2'2

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

Bienio	Ampicilina	Amoxicilina cla-vulánico	Ciprofloxacino	Cefotaxima	Cefepime	Imipenem	Ertapenem	Gentamicina	Tobramicina	Amikacina	Cotrimoxazol
EDAD 15 A 44 AÑOS											
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
2015/2016	14'6	5'5	4'9	1'4	1'4	0'0	0'0	3'1	2'2	0'6	6'2
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
2015/2016	69'9	28'4	29'7	10'7	10'2	0'1	0'3	15'4	12'0	3'5	33'6
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
2015/2016	183'6	77'0	98'2	26'0	28'6	0'0	0'0	45'6	35'9	13'8	97'2
EDAD MÁS DE 75 AÑOS											
Bienio	**Ampicilina**	**Amoxicilina cla-vulánico**	**Ciprofloxacino**	**Cefotaxima**	**Cefepime**	**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
2015/2016	417'8	188'7	246'5	88'7	83'2	0'6	0'9	92'1	86'9	36'6	213'1

ANEXO 4. Evolución del porcentaje de no sensible a *E. coli* 2007/2016 por hospital

Amikacina						Gentamicina						Tobramicina		
Hospital	2007/2008	2009/2010	2011/2012	2013/2014	2015/2016	Hospital	2007/2008	2009/2010	2011/2012	2013/2014	2015/2016	Hospital	2013/2014	2015/2016
CHOP	3	4	7	6'1	2'8	**CHOP**	12	9	21	14'1	11'3	**CHOP**	19'9	4'2 (p<0'001)
CHUO	2	6	6	6'6	7'1 (p=0'0005)	**CHUO**	10	13	11	17'2	12'5	**CHUO**	23'1	17'3
CHUAC	1	0	2	3'8	11'5 (p<0'0001)	**CHUAC**	10	12	19	14'6	12'3	**CHUAC**	17'3	16'4
CHUS	0	1	4	5'8	1'8 (p=0'0003)	**CHUS**	10	9	13	16'8	11'7	**CHUS**	23'8	12'7
HCCo	0	6	4	2'3	7'0	**HCCo**	13	8	8	16'5	14'8	**HCCo**	18'8	20'9
HFe	3	2	1	7'5	1'7 (p=0'02)	**HFe**	4	9	14	12'6	16'9 (p=0'01)	**HFe**	18'5	16'9
CHUVI	1	1	2	2'7	1'5 (p<0'0001)	**CHUVI**	16	14	13	13'6	12'7	**CHUVI**	20'9	22'2 (p=0'01)
HCBa	0	0	4	-	0'0	**HCBa**	9	5	14	-	10'2	**HCBa**	-	50
HULA	**1**	1	2	1'4	2'8	**HULA**	9	14	14	17'9	16'9 (p=0'01)	**HULA**	19'1	17'6 (p=0'03)
POVISA				0'7	0'0	**POVISA**	-	-	-	15'7	9'5	**POVISA**	-	14'8

Ampicilina						Amoxicilina/ácido clavulánico					
Hospital	2007/2008	2009/2010	2011/2012	2013/2014	2015/2016	Hospital	2007/2008	2009/2010	2011/2012	2013/2014	2015/2016
CHOP	55	57	60	58'8	53'1	CHOP	8	24	19	28’9	16’4 (p<0’0001)
CHUO	61	66	62	63'2	56'7	CHUO	29	37	32	31’5	27’4
CHUAC	59	68	64	60'4	60'6	CHUAC	25	32	35	30’1	26’1
CHUS	55	59	58	61'6	53'0	CHUS	17	22	25	32’3	18’8 (p<0’0001)
HCCo	62	51	58	61'7	59'1	HCCo	30	18	20	39’1	27’0
HFe	61	56	56	62'1	65'5 (p=0'006)	HFe	14	23	22	29’9	28’4
CHUVI	55	63	64	59'1	60'1	CHUVI	10	33	29	29’6	28’4 (p=0’01)
HCBa	68	52	64	-	71'6 (p=0'008)	HCBa	31	23	35	-	34’1 (p=0’04)
HULA	59	57	59	63'4	57'8	HULA	20	22	28	28’8	27’9 (p=0’04)
POVISA	-	-	-	49'3	56'1	POVISA	-	-	-	19’3	23’5

Cotrimoxazol						Ciprofloxacino					
Hospital	2007/2008	2009/2010	2011/2012	2013/2014	2015/2016	Hospital	2007/2008	2009/2010	2011/2012	2013/2014	2015/2016
CHOP	33	35	29	27'2	24'7	CHOP	28	32	18	32'6	26'1 (p=0'03)
CHUO	31	39	35	36'0	29'3	CHUO	36	46	43	44'6	36'6 (p=0'0004)
CHUAC	31	35	40	29'2	28'9	CHUAC	29	35	40	33'9	18'1 (p<0'0001)
CHUS	25	28	32	33'3	26'6	CHUS	25	28	43	34'5	25'9 (p=0'004)
HCCo	21	23	24	30'8	26'1	HCCo	26	39	35	30'1	28'7
HFe	27	15	27	28'5	28'0	HFe	37	32	31	31'7	41'9 (p<0'0001)
CHUVI	28	29	32	29'2	29'4	CHUVI	26	35	30	34'5	33'3
HCBa	19	26	40	-	37'5	HCBa	19	29	49	-	47'7 (p=0'0003)
HULA	32	32	37	33'3	35'5 (p=0'0001)	HULA	29	32	37	37'3	38'3 (p<0'0001)
POVISA	-	-	-	22'1	20'8 (p=0'007)	POVISA	-	-	-	21'4	26'7

Ertapenem			Imipenem		
Hospital	2013/2014	2015/2016	Hospital	2013/2014	201572016
CHOP	0'2	0'0	CHOP	0'0	0'0
CHUO	0'2	0'0	CHUO	0'0	0'0
CHUAC	0'3	3 cepas	CHUAC	1 cepa	2 cepas
CHUS	0'5	0'0	CHUS	0'0	0'0
HCCo	0'8	0'0	HCCo	0'0	0'0
HFe	0'0	0'0	HFe	0'0	0'0
CHUVI	0'3	2 cepas	CHUVI	0'0	1 cepa
HCBa	-	0'0	HCBa	-	0'0
HULA	0'3	0'0	HULA	1 cepa	0'0
POVISA	0'0	0'0	POVISA	0'0	0'0

Cefotaxima						Cefepime	
Hospital	2007/2008	2009/2010	2011/2012	2013/2014	2015/2016	Hospital	2015/2016
CHOP	10	14	8	14'2	9'0	CHOP	6'3 (p=0'002)
CHUO	8	18	13	13'9	13'8 (p=0'002)	CHUO	13'8 (p=0'001)
CHUAC	8	11	8	12'5	12'1 (p=0'04)	CHUAC	13'9 (p<0'0001)
CHUS	10	10	16	18'9	9'4	CHUS	8'2
HCCo	6	9	18	16'5	8'7	HCCo	7'8
HFe	4	12	11	11'9	4'9 (p=0'002)	HFE	7'1
CHUVI	8	13	14	13'0	12'3 (p=0'003)	CHUVI	11'8
HCBa	14	14	9	-	19'3 (p=0'004)	HCBa	19'3 (p=0'003)
HULA	9	10	10	7'2	6'0 (p=0'0008)	HULA	5'7 (p=0'0001)
POVISA	-	-	-	7'9	8'6	POVISA	8'6

ANEXO 5. Tasas de aislamientos no sensibles/100.000 habitantes de las infecciones por *A. baumannii.* Período 2015 a 2016

2015/2016	CEFTAZIDIMA	GENTAMICINA	TOBRAMICINA	AMIKACINA	CIPROFLOXACINO	IMIPENEM	MEROPENEM	PIPERACILINA-TAZOBACTAN	TIGECICLINA	COLISTINA
SEXO HOMBRE										
2015/2016	0'5	0'2	0'2	0'3	0'3	0'2	0'2	0'4	0	0'08
SEXO MUJER										
2015/2016	0	0'07	0'07	0'07	0	0	0	0	0	0'07
EDAD 0 A 4 AÑOS										
2015/2016	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5 A 14 AÑOS										
2015/2016	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
15 a 44 AÑOS										
2015/2016	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0'1
45 A 64 AÑOS										
2015/2016	0'3	0'1	0'1	0'3	0'3	0'1	0'1	0'1	0	0
65 a 74 AÑOS										
2015/2016	1'6	0'6	0'6	0'6	0'6	0'6	0'6	1'3	0	0
75 Y MÁS AÑOS										
2015/2016	0	0'3	0'3	0'3	0	0	0	0	0	0'3

Anexo 5. Porcentajes de aislamientos no sensibles por hospital de las infecciones por *A. baumannii.* Período 2015 a 2016

HOSPITAL	CEFTAZIDIMA	GENTAMICINA	TOBRAMICINA	AMIKACINA	CIPROFLOXACINO	IMIPENEM	MEROPENEM	PIPERACILINA-TAZOBACTAN	TIGECICLINA	COLISTINA
HCBa	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
HCCo	0	0	0	0	0	0	0	0	-	0
CHUO	0	100 (p=0'04)	100	100	0	0	0	0	0	100 (p=0'02)
CHUVI	20'0	0	0	0	0	0	0	20'0	0	33'3
HFe	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
CHUAC	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
CHUS	100 (p=0'01)	100 (p=0'003)	100 (p=0'004)	100 (p=0'004)	100 (p=0'004)	100 (p<0'0001)	100 (p=0'0003)	100 (p=0'009)	-	0
POVISA	33'3	0	0	50'0	33'3	0	0	0	0	0
CHOP	66'7	0	-	0	0	0	0	100	-	-
HULA	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
total	**36'8**	**21'1**	**33'3**	**31'3**	**21'1**	**15'8**	**23'1**	**35'7**	**0**	**16'7**

ANEXO 6. Tasas de aislamientos no sensibles/100.000 habitantes de las infecciones por *E. faecalis.* Período 2015 a 2016

2015/2016	AMPICILINA	LINEZOLID	VANCOMICINA
		SEXO HOMBRE	
2015/2016	0'03	0'2	0'08
		SEXO MUJER	
2015/2016	0	0'4	0
		EDAD 0 A 4 AÑOS	
2015/2016	0	0	0
		5 A 14 AÑOS	
2015/2016	0	0	0
		15 a 44 AÑOS	
2015/2016	0	0	0
		45 A 64 AÑOS	
2015/2016	0	0'2	0'1
		65 a 74 AÑOS	
2015/2016	0	0	0
		75 Y MÁS AÑOS	
2015/2016	0'3	1'7	0

Anexo 6. Porcentajes de aislamientos no sensibles por hospital de las infecciones por E. *faecalis.* Período 2015 a 2016

Hospital	AMPICILINA	LINEZOLID	VANCOMICINA
HCBa	0	0	0
HCCo	0	0	0
CHOP	0	2'0	0
CHUAC	0	0'7	0
CHUO	0	3'1	0
CHUS	0	1'4	0
CHUVI	0'9	0	0
HULA	0	0	0
HFe	0	7'4	3'7 **(p<0'0001)***
POVISA	0	0	0
TOTAL	**0'2**	**1'2**	**0'2**

*Aislamiento con sensibilidad intermedia

ANEXO 7. Tasas de aislamientos no sensibles/100.000 habitantes de las infecciones por *E. faecium.* Período 2015 a 2016

2015/2016	AMPICILINA	LINEZOLID	VANCOMICINA
		SEXO HOMBRE	
2015/2016	13’2	0'2	0'2
		SEXO MUJER	
2015/2016	7’0	0'3	0’1
		EDAD 0 A 4 AÑOS	
2015/2016	9’9	1’0	0
		5 A 14 AÑOS	
2015/2016	0	0	0
		15 a 44 AÑOS	
2015/2016	6’7	0	0’1
		45 A 64 AÑOS	
2015/2016	6’8	0'3	0'3
		65 a 74 AÑOS	
2015/2016	23’8	1’0	0
		75 Y MÁS AÑOS	
2015/2016	30’6	0’3	0’3

Anexo 7. Porcentajes de aislamientos no sensibles por hospital de las infecciones por *E. faecium.* Período 2015 a 2016

Hospital	AMPICILINA	LINEZOLID*	VANCOMICINA
HCBa	50'0 (p=0'002)	0	0
HCCo	100	0	0
CHOP	69'2 (p=0'0009)	0	0
CHUAC	95'1	1'6	1'6
CHUO	92'9	9'8 (p=0'0006)	4'8 (p=0'03)
CHUS	95'0	0	0
CHUVI	88'5	3'8	0
HULA	78'4 (p=0'03)	0	0
HFe	100	0	0
POVISA	100	0	0
TOTAL	**88'9**	**2'3**	**1'3**

*Aislamiento con sensibilidad intermedia