

# **INFORME SOGAMIC SOBRE RESISTENCIAS A ANTIMICROBIANOS EN GALICIA**



**AÑO 2018**

**SOGAMIC**  
Sociedad Gallega de Microbiología

## **Autores del informe:**

Javier Alba Domínguez. Hospital Comarcal O Barco  
Marta Serrano López. Hospital da Costa de Burela  
Fernando García Garrote. Hospital Universitario *Lucus Augusti*  
Francisco José Vasallo Vidal. Complejo Hospitalario Universitario de Vigo  
Gema Barbeito Castiñeiras. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago  
Irene Rodríguez Conde. POVISA  
M.<sup>a</sup> Ángeles Gómez Rial. Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra.  
M.<sup>a</sup> Begoña Fernández Pérez. Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña  
Pedro Juíz González. Hospital Universitario de Ferrol  
M.<sup>a</sup> Isabel Paz Vidal. Complejo Hospitalario Universitario de Ourense  
Pedro Alonso Alonso. Hospital Comarcal de Monforte  
Alberto Malvar Pintos. Dirección Xeral de Saúde Pública  
Gael Naveira Barbeito. Dirección Xeral de Saúde Pública  
Isabel Losada Castillo. Dirección Xeral de Saúde Pública

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

*Staphylococcus aureus*. Fernando García Garrote. Hospital Universitario *Lucus Augusti* de Lugo.

*Pseudomonas aeruginosa*. M.<sup>a</sup> Isabel Paz Vidal. C.H.U de Ourense.

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

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

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

*Enterococcus faecium* y *Enterococcus faecalis*. Francisco Vasallo Vidal. C.H.U. de Vigo

*Streptococcus pneumoniae*. Pedro Miguel Juíz González. Hospital Universitario 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:** Diciembre 2019

## Índice

Glosario

Resumen

Introducción

Capítulo 1: Resistencias en *Staphylococcus aureus* en Galicia durante 2013 y 2018.

*Introducción. Mecanismos de resistencia. Resultados.*

Capítulo 2: Resistencias en *Pseudomonas aeruginosa* en Galicia durante 2013 y 2018.

*Introducción. Mecanismos de resistencia. Resultados.*

Capítulo 3: Resistencias en *Klebsiella pneumoniae* en Galicia durante 2013 y 2018.

*Introducción. Mecanismos de resistencia. Resultados.*

Capítulo 4: Resistencias en *Escherichia coli* en Galicia durante 2013 y 2018.

*Introducción. Mecanismos de resistencia. Resultados.*

Capítulo 5: Resistencias en *Acinetobacter baumannii* en Galicia durante 2015 y 2018.

*Introducción. Mecanismos de resistencia. Resultados.*

Capítulo 6 y 7: Resistencias en *Enterococcus* sp. en Galicia durante 2015 y 2018.

*Introducción. Mecanismos de resistencia.*

Capítulo 6: Resistencias en *Enterococcus faecialis* en Galicia durante 2015 y 2018.

*Resultados.*

Capítulo 7: Resistencias en *Enterococcus faecium* en Galicia durante 2015 y 2018.

*Resultados.*

Capítulo 8: Resistencias en *Streptococcus pneumoniae* en Galicia durante 2013 y 2018.

*Introducción. Mecanismos de resistencia. Resultados.*

Anexo 1:

Casos/100.000 habitantes de las infecciones por *S. aureus* 2013 a 2018.

Anexo 2:

Casos/100.000 habitantes de las infecciones por *P. aeruginosa* 2013 a 2018.

Anexo 3:

Casos/100.000 habitantes de las infecciones por *K. pneumoniae* 2013 a 2018.

Anexo 4:

Casos/100.000 habitantes de las infecciones por *E. coli* 2013 a 2018.

## 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.

**Sensible, régimen de dosificación estándar (S):** Un microorganismo se define como sensible régimen de dosificación estándar cuando hay una alta probabilidad de éxito terapéutico usando un régimen de dosificación estándar del agente..

**Sensible, cuando se incrementa la exposición (I):** Un microorganismo se define como cuando sensible, cuando hay una alta probabilidad de éxito terapéutico porque la exposición al agente está incrementada por ajuste del régimen de dosificación o por su concentración en el lugar de la infección.

**Resistente (R):** Un microorganismo se categoriza como resistente cuando hay una alta probabilidad de fracaso terapéutico incluso cuando hay un aumento en la exposición.

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

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

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

**SAMR:** *Staphylococcus aureus* meticilin-resistente.

**BLEE:** Betalactamasas de espectro extendido.

### Hospitales:

**CHOP:** Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra

**CHUO:** Complejo Hospitalario Universitario de Ourense

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

**CHUS:** Complejo Hospitalario Universitario de Santiago

**HCCo:** Hospital Comarcal da Costa

**HUFe:** Hospital Universitario de Ferrol

**CHUVI:** Complejo Hospitalario Universitario de Vigo

**HCBa:** Hospital Comarcal do Barco

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

**POVISA**

**HCMonf:** Hospital Comarcal de Monforte

## RESUMEN

En la actualidad el problema de las resistencias a antibióticos supone una amenaza a nivel mundial y es uno de los principales problemas de salud pública, además prolonga estancias hospitalarias, incrementa costes y aumenta 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. Las resistencias antibióticas cada vez son más y el desarrollo de nuevos antibióticos es escaso.

El objetivo de este estudio es conocer cuáles son y cómo evolucionan las resistencias de unos microorganismos seleccionados a unos antibióticos elegidos basándose en las recomendaciones terapéuticas y en los criterios del EARS-N. En el estudio participaron los laboratorios de Microbiología de los diez hospitales del Sergas con laboratorio de Microbiología, además de POVISA, lo cual comprende prácticamente la totalidad de la población gallega.

En este documento se presentan los resultados sobre las resistencias a antimicrobianos en Galicia durante los años 2013 a 2018 para *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. aureus*, *P. aeruginosa* y *S. pneumoniae* y durante el período 2015 a 2018 para *E. faecalis*, *E. faecium* y *A. baumannii*.

Este informe se publica 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).

Se estudiaron los episodios de enfermedad invasora por estos microorganismos cuando se aislaron en sangre o líquido cefalorraquídeo (LCR). Se eliminaron duplicados dejando solamente la primera muestra por paciente y año de aislamiento. Se pasó un control de calidad con el programa estadístico STATA a toda la base de datos desde 2013 a 2018, dado que inicialmente se eliminaban duplicados con diferencia de un mes y se hacía manualmente, por el cual el número de aislamientos de los microorganismos es superior en los informes previos que en este informe.

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 y mecanismo de resistencia.

Los antibióticos estudiados para cada microorganismo son 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 hasta 2018, en todos los hospitales excepto en el CHOP, los de CLSI vigentes en cada momento. El EARS-N y el PRAN recomiendan que se utilicen los criterios de EUCAST para establecer los puntos de corte de las sensibilidades, aunque el EARS-N todavía acepta los criterios de CLSI. En el último informe del EARS-N con datos del año 2017, el 89% de los hospitales participantes ya emplearon EUCAST. En Galicia en algún momento de 2018, el 45% de los hospitales incorporaron los criterios EUCAST, pero a efectos de este informe, se utilizan ambos criterios. No se informa la resistencia a amoxicilina/ácido clavulánico en 2018 debido a que la carga de ácido clavulánico es diferente según se utilice EUCAST o CLSI.

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 y normalmente a medida que avanza la edad.

El resumen de la evolución de las sensibilidades de los diferentes microorganismos estudiados durante el período entre 2013 y 2018, y su comparación con los datos del EARS-N en 2017 para España se muestra en las tablas R-1 a R-7.

De la resistencia en *S. aureus* (tabla R-1) destaca que la resistencia a metilicina se mantiene estable hasta 2017, con descenso en 2018, pero continúa por encima de la media de la UE para el 2017, 16,9%. El porcentaje de SAMR en Galicia es inferior que en el resto de España. 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 metilicina con la resistencia a quinolonas y que no hay aislamientos resistentes a vancomicina, si bien entre 2015 y 2016 hubo 5 aislamientos con sensibilidad intermedia a vancomicina, y 4 estaban concentrados en un hospital. La no sensibilidad a linezolid y daptomicina por el momento es anecdótica.

Tabla R-1. Resumen del porcentaje de aislamientos resistentes de *S. aureus* entre 2013 y 2018

Antibiótico	2013	2014	2015	2016	2017	2018	EARS-2017 España
<b>SAMR</b>	20,5	23,3	21,1	21,6	21,7	18,5	25,3
<b>Eritromicina</b>	23,3	22,1	23,1	23,9	26,5	28,0	-
<b>Clindamicina</b>	-	-	17,0	15,7	16,5	18,0	-
<b>Gentamicina</b>	4,5	4,6	4,1	3,1	3,7	6,2	-
<b>Levofloxacino</b>	-	-	23,8	20,7	21,1	19,7	-
<b>Cotrimoxazol</b>	0,75	1,1	0,59	0,71	1,0	0,95	-
<b>Rifampicina</b>	0,74	0,27	0,32	0,85	0,28	0,15	-
<b>Vancomicina</b>	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	-

La resistencia de *P. aeruginosa* (tabla R-2) a los distintos antibióticos estudiados o se mantiene o disminuye. De todos modos, la resistencia en Galicia está en 2018 por debajo de la de España, según los informes del EARS-N con datos del 2017, para los siguientes antibióticos: ceftazidima y carbapenems. Está por encima en ciprofloxacino y piperacilina/tazobactam. En términos de multiresistencia a 3 o más grupos de antibióticos (ceftazidima, piperacilina-tazobactam, fluorquinolonas, carbapenems y aminoglucósidos) las resistencias en Galicia en 2018 (8,3%) están por debajo de la de la UE (13,3%) y que la de España en 2017 (10,9%).

## RESUMEN INFORME SOGAMIC SOBRE RESISTENCIAS A ANTIMICROBIANOS EN GALICIA 2018

Tabla R-2. Resumen del porcentaje de aislamientos resistentes de *P. aeruginosa* entre 2013 y 2018

Antibiótico	2013	2014	2015	2016	2017	2018	EARS-2017 España
Ceftazidima	15,4	11,0	13,1	8,9	10,9	8,5	9,6
Cefepime	12,4	9,5	8,9	5,6	8,9	9,4	-
Ciprofloxacino	24,7	24,4	21,5	24,5	20,2	23,5	20,1
Piperacilina/tazobactam	10,8	8,5	10,9	11,2	10,2	9,0	8,2
Imipenem	16,1	22,6	17,2	17,3	18,1	15,0	18,4
Meropenem	17,0	20,8	15,6	15,7	14,0	10,0	-
Tobramicina	16,2	17,2	16,1	13,1	7,6	7,7	-
Colistina	0,0	1,4	1,2	0,57	1,9	1,4	-

En *K. pneumoniae* (tabla R-3) se puede observar como a partir del año 2015 hubo un incremento de las resistencias que tuvo su mayor incremento en el año 2016 para disminuir en el 2017 y 2018. Ese incremento de las resistencias se observó en algunas EOXI y coincidió con brotes de infecciones de *K. pneumoniae* que en un alto porcentaje fueron multirresistentes. En 2018, el porcentaje de aislamientos resistentes a todos los antibióticos estudiados fue del 6,8%, cifra muy superior a la de la UE para 2017, 4,55%. Destaca la resistencia a carbapenems que es de muy superior a la del global de España, tomando como referencia imipenem, y solo superada por Malta, Bulgaria, Chipre, Rumanía, Italia y Grecia, según el informe del EARS-N con datos del 2017.

Tabla R-3. Resumen del porcentaje de *K. pneumoniae* resistentes entre 2013 y 2018.

Antibiótico	2013	2014	2015	2016	2017	2018	EARS-2017
Cefotaxima	13,4	14,2	22,6	35,8	30,4	26,2	21,4
Cefepime	12,0	12,8	22,2	34,2	28,9	25,8	-
Gentamicina	8,3	5,8	13,8	27,7	22,5	18,8	17,6
Amikacina	0	0	8,9	19,5	15,1	8,7	-
Ciprofloxacino	20,6	18,6	26,7	36,8	30,8	28,1	22,6
Imipenem	0,7	1,4	10,3	18,3	13,8	9,5	2,7
Ertapenem	4,4	4,5	12,6	24,4	19,3	13,0	-
Cotrimoxazol	18,1	22,1	30,0	39,0	32,1	26,5	-

Para las cepas de *E. coli* aisladas en 2018, los porcentajes de aislamientos resistentes disminuyeron respecto al año previo en ampicilina, gentamicina, ciprofloxacino, imipenem y cotrimoxazol. Se mantuvieron constantes en cefalosporinas y aumentaron ligeramente en amikacina y ertapenem. Galicia tiene un porcentaje de resistencia combinada a quinolonas, aminoglucósidos y cefalosporinas de 3ª generación del 2,6%, inferior a la de España con datos



**RESUMEN INFORME SOGAMIC SOBRE RESISTENCIAS A ANTIMICROBIANOS EN GALICIA 2018**

del EARS-N del 2017 (5,5%), y Galicia se sitúa en el 7º lugar, por arriba, en relación a los países que enviaron datos al EARS-N.

Tabla R-4. Resumen del porcentaje de aislamientos resistentes de *E. coli* entre 2013 y 2018

Antibiótico	2013	2014	2015	2016	2017	2018	EARS-2017 España
Ampicilina	59,5	58,6	58,6	56,9	57,2	55,4	62,6
Cefotaxima	12,8	10,3	10,2	10,1	10,5	10,3	12,8
Cefepime	11,9	9,0	9,0	9,2	9,2	9,3	-
Gentamicina	14,3	15,9	13,5	11,8	13,0	11,6	13,8
Amikacina	0,2	0,05	0,09	0,17	0,12	0,23	-
Ciprofloxacino	31,4	31,5	29,9	28,6	30,3	26,7	32,5
Imipenem	-	-	0,04	0,04	0,08	0,00	<0,1
Ertapenem	-	-	0,13	0,08	0,04	0,08	-
Cotrimoxazol	30,7	28,2	27,7	30,3	30,1	28,8	-

Las pocas cepas de *A. baumannii* que se aislaron en Galicia en 2018 (n=7), hacen muy difícil valorar los resultados obtenidos. De todos modos hay que destacar que en Galicia, entre 2015 y 2018, que fue cuando se inició la vigilancia de *Acinetobacter baumannii*, solo se aislaron en sangre en el total de los hospitales participantes 40 cepas y el análisis de las resistencias únicas o combinadas y su comparación con los del EARS-N 2017 se muestra en la tabla R-5. Se puede observar como, salvo en el año 2016, las cepas de *A. baumannii* eran sensibles a quinolonas, carbapenems y aminoglucósidos.

Tabla R-5. Resumen del porcentaje de *A. baumannii* sensibles, resistentes y multirresistentes entre 2015-2018.

		2015	2016	2017	2018	EARS-N 2017
Sensibles a todos		100,0	63,4	100,0	100,0	45,0
Resistencia única		0,0	9,1	0,0	0,0	4,3
	Quinolonas	0,0	0,0	0,0	0,0	2,7
	Carbapenems	0,0	0,0	0,0	0,0	1,0
	Aminoglucósidos	0,0	9,1	0,0	0,0	0,6
Resistencia doble		0,0	9,1	0,0	0,0	7,5
	Quinolonas+carbapenems	0,0	9,1	0,0	0,0	4,8
	Aminoglucósidos+carbapenems	0,0	0,0	0,0	0,0	2,5
	Aminoglucósidos+quinolonas	0,0	0,0	0,0	0,0	0,2
Resistentes a todos	Aminoglucósidos+quinolonas+carbapenems	0,0	18,2	0,0	0,0	43,2

Respecto a *Enterococcus* sp. (tablas R6 y R-7), el porcentaje de aislamientos vancomicina-resistentes en *E. faecium* en Galicia (1,1%) fue más bajo que en España en 2017 (1,8%) o que el

## RESUMEN INFORME SOGAMIC SOBRE RESISTENCIAS A ANTIMICROBIANOS EN GALICIA 2018

de la media de la UE (14,9%), situándose en el 8º puesto, por arriba, en relación con los datos del EARS-N 2017 [rango: Islandia 0,0%-Chipre 43,9%].

Tabla R-6. Resumen de resistencia (R) de *Enterococcus faecalis*. 2015/2018 en porcentajes.

Antibiótico	2015	2016	2017	2018	EARS-2017 España
<b>Ampicilina</b>	0,67	0,0	0,57	0,53	-
<b>Linezolid</b>	0,66	0,0	0,86	1,3	-
<b>Vancomicina</b>	0,0	0,0	1 cepa	0,0	-

Tabla R-7. Resumen de resistencia (R) de *Enterococcus faecium*. 2015/2018 en porcentajes.

Antibiótico	2015	2016	2017	2018	EARS-2017 España
<b>Ampicilina</b>	87,8	89,1	87,8	85,0	-
<b>Linezolid</b>	0,0	0,0	1 cepa	3,9	-
<b>Vancomicina</b>	1,3	0,0	1 cepa	1,1	1,8

El porcentaje de aislamientos de neumococo resistente a penicilina en Galicia fue disminuyendo desde 2013 a 2018. Es muy inferior al de España según el EARS-N en 2017, pero esto puede estar justificado porque el informe del EARS-N analiza el porcentaje de aislamientos con sensibilidad intermedia y resistente, y aquí solamente se informan los resistentes, como recomienda EUCAST. Aún así, en informes previos sobre resistencias en Galicia elaborados por este grupo de trabajo, en los que como en el EARS-N se analizaban las categorías de sensibilidad I+R los porcentajes eran menores en Galicia que en el global de España.

Entre los aislamientos de neumococo resistentes a eritromicina el fenotipo de resistencia MLSc fue el más frecuente (88,01%) y el fenotipo M solo se identificó en el 10,5% de los aislados. Los serotipos de neumococo más frecuentes fueron el 8 y el 3 y entre ellos no se identificó ninguna cepa resistente a penicilina.

Tabla R-8. Resumen de resistencia (R) de *S. pneumoniae* 2013/2018, en porcentajes con criterios meníngeos CLSI.

Antibiótico	2013	2014	2015	2016	2017	2018	EARS-2017 España*
<b>Penicilina</b>	23,1	19,7	15,8	13,1	15,9	12,5	22,5
<b>Eritromicina</b>	23,6	27,3	23,4	22,0	21,3	15,8	-
<b>Levofloxacino</b>	1,9	1 cepa	1 cepa	1,2	1 cepa	1,1	-
<b>Cefotaxima</b>	0,0	1 cepa	0,0	0,0	0,0	0,0	-
<b>Vancomicina</b>	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	-

\*: El EARS-N en 2017 analiza neumococos con sensibilidad intermedia y resistente

## Resistencias a antimicrobianos en Galicia durante 2013 y 2018

### INTRODUCCIÓN

El conocimiento de la prevalencia de las resistencias antibióticas en nuestra CC.AA. es fundamental para el poder tomar decisiones de como instaurar los tratamientos empíricos.

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 eran bianuales hasta el año 2018, a partir del cual por recomendación del Plan Nacional de Resistencias a Antibióticos (PRAN), se realizan anualmente.

Este informe, a diferencia de los anteriores expresa el porcentaje de aislamientos resistentes, no de aislamientos no sensibles (antiguos intermedios más resistentes) que era lo expresado en los informes anteriores, de ahí que se abarque el período 2013-2018, y se re-calculen los datos de los informes anteriores en base a esta premisa.

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.

Por otra parte, este estudio es semejante al que emplea la red *European Antimicrobial Resistance Surveillance Systems* (EARS-N). 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 2018 que contiene datos del año 2017.

### MÉTODOS

**Recogida de los datos.** Los laboratorios de microbiología de Galicia cuentan con unos catálogos de microorganismos, procesos, muestras y antibióticos comunes, de donde se escogieron los códigos para la extracción de los datos. La mayoría de los hospitales públicos poseen una plataforma informática común, por lo cual se extrajeron los datos a nivel de servicios centrales,

donde fueron procesados para la eliminación de duplicados siguiendo el criterio de informar solo el primer aislamiento por paciente y año y enviados a la DXSP para incorporarlos a una base de datos común. Los laboratorios que no poseen dicha plataforma informática remitieron los datos directamente a la DXSP. Se eliminaron duplicados dejando solamente la primera muestra por paciente y año de aislamiento. Se realizó un control de duplicados con el programa estadístico STATA a toda la base de datos desde 2013 a 2018, dado que inicialmente se eliminaban duplicados con diferencia de un mes y se hacía manualmente, por el cual el número de aislamientos de los microorganismos analizados es superior en los informes previos en relación a este informe. Una vez preparados los datos se enviaron a los microbiólogos componentes del grupo de trabajo de los diferentes hospitales para que revisaran la coherencia de los resultados de sensibilidad, como control de calidad. Cuando los datos fueron revisados se incorporaron a una base de datos común en el Servicio de Epidemiología de la DXSP en donde se realizó la explotación estadística de los resultados. Al final se emitieron informes con los resultados en los diferentes períodos que fueron consensuados con cada centro.

Se analizaron las variables: año de la muestra, hospital, procedencia, sexo, grupo de edad, tipo de muestra, concentración inhibitoria mínima (CMI) de cada antibiótico y sensibilidad antibiótica. El mecanismo de resistencia se recogió a partir del año 2015, ya que se creó ese campo codificado en la base de datos en todos los hospitales que enviaron datos.

**Criterios de interpretación de sensibilidad.** Los criterios de interpretación de la sensibilidad fueron hasta 2018, en todos los hospitales excepto en el CHOP, los de CLSI vigentes en cada momento. El EARS-N y el PRAN recomiendan que se utilicen los criterios de EUCAST para establecer los puntos de corte de las sensibilidades, aunque el EARS-N todavía acepta los criterios de CLSI. En el último informe del EARS-N con datos del año 2017, el 89% de los hospitales participantes ya emplearon EUCAST. En Galicia, en algún momento de 2018, el 45% de los hospitales incorporaron los criterios EUCAST, pero a efectos de este informe, se utilizan ambos criterios. No se informa la resistencia a amoxicilina/ácido clavulánico en 2018 debido a que la carga de ácido clavulánico es diferente según se utilice EUCAST o CLSI.

**Estudio estadístico.** Para el procesamiento de los datos se empleó el programa Excel 2016, STATA y para el análisis estadístico los programas EPIDAT 3.1. y 4.1. (ambos pueden descargarse de la página web de la DXSP) (EPIDAT).

Se calcularon los porcentajes de aislamientos resistentes (categoría de resistente según los criterios utilizados en cada hospital) de cada antibiótico por sexo y grupo de edad y se estudió su

evolución en los 6 años analizados. También se calculó la multirresistencia y se comparó con la del informe EARS-N del 2017 (EARS-N 2017). Se calcularon las tasas de incidencia de las infecciones invasivas resistentes por  $10^5$ -habitantes en cada año por antibiótico.

Se empleó la prueba de chi-cuadrado de Pearson para analizar la asociación o independencia entre variables, tomando como significación estadística cuando la  $p < 0,05$ . Para medir la concordancia de la resistencia entre dos antibióticos se empleó el índice kappa, que se interpretó según los criterios de Altman, tabla I-1.

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

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

## Capítulo 1

### Resistencias en *Staphylococcus aureus* en Galicia

#### durante 2013 a 2018

#### Introducción. Mecanismos de resistencia. Resultados

### INTRODUCCIÓN

*Staphylococcus aureus* es un microorganismo que puede causar una amplia variedad de infecciones, tanto nosocomiales como adquiridas en la comunidad, que van desde procesos superficiales leves, como infecciones de la piel y partes blandas, hasta cuadros clínicos más graves como bacteriemia, endocarditis, neumonía, artritis, etc... *S. aureus* puede colonizar de forma asintomática, la piel y las mucosas de distintas partes del cuerpo (principalmente las fosas nasales), y adquirir resistencia frente a los antimicrobianos habitualmente utilizados para su tratamiento. En este apartado se describen sucintamente los mecanismos de resistencia más frecuentes en *S. aureus* frente a los antimicrobianos incluidos en este informe.

### MECANISMOS DE RESISTENCIA

#### Inhibidores de la síntesis de la pared celular

##### Betalactámicos

Los betalactámicos actúan inhibiendo la síntesis de la pared celular bacteriana bloqueando la actividad de las proteínas fijadoras de penicilinas (PBP) que catalizan la síntesis del peptidoglicano. La resistencia a la penicilina en *S. aureus* se debe a la producción de una  $\beta$ -lactamasa de adquisición normalmente plasmídica que hidroliza exclusivamente las penicilinas (penicilina, ampicilina, amoxicilina, carbenicilina, ticarcilina, azlocilina, mezlocilina y piperacilina). Las cepas productoras de  $\beta$ -lactamasa son sensibles a las combinaciones de las penicilinas con los inhibidores de  $\beta$ -lactamasa (ácido clavulánico, tazobactam, sulbactam), a las penicilinas isoxazólicas (oxacilina, meticilina, cloxacilina, nafcilina) y a las cefalosporinas y los carbapenémicos.

La resistencia a la meticilina se produce por la producción de una nueva proteína de unión a los betalactámicos homologa a la PBP2, codificada por los genes *mecA*, *mecB* o *mecC*, que tiene baja afinidad por los  $\beta$ -lactámicos. Los genes *mecA* y *mecC* son de localización cromosómica

mientras que el gen *mecB* es plasmídico. La resistencia a la meticilina implica resistencia a todos los betalactámicos, excepto a ceftarolina y al ceftobiprole. No obstante, ya se han descrito cepas de *S. aureus* resistente a meticilina (SARM) que presentan elevadas concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) a la ceftarolina, por cambios aminoacídicos en la proteína PBP2a, por la sobreexpresión de la PBP-4 o por mutaciones en el promotor del gen de la PBP4.

Algunas cepas de *S. aureus* presentan bajo nivel de resistencia a meticilina lo que dificulta su detección. Estas cepas denominadas genéricamente BORSA (Borderline-Oxacillin-Resistant *S. aureus*) son de dos tipos, según sean o no, portadoras del gen *mecA*. Si llevan el gen *mecA*, estas cepas producen la PBP2a, y son muy heterorresistentes. Si no contienen el gen *mecA* ni la PBP2a, esta resistencia de bajo nivel se puede producir por la sobreexpresión de la betalactamasa estafilocócica o bien por la hiperproducción o alteración de las PBPs 1, 2, y 4.

### **Glucopéptidos**

Los glucopéptidos actúan uniéndose a los residuos de D-ala de los precursores del peptidoglucano bloqueando la incorporación de estas subunidades al peptidoglucano en formación. Según la resistencia a los glucopéptidos se pueden diferenciar tres tipos de cepas de *S. aureus*: a) *S. aureus* con sensibilidad intermedia a vancomicina (VISA), b) *S. aureus* con resistencia heterogénea a vancomicina (hVISA) y c) *S. aureus* con resistencia de alto nivel a vancomicina (VRSA).

a) Los aislados VISA presentan una resistencia moderada frente a los glucopéptidos. El mecanismo de resistencia en estas cepas se debe a mutaciones puntuales en los genes que regulan la biosíntesis de la pared celular cuya principal consecuencia fenotípica es el engrosamiento de la pared celular.

b) Las cepas de *S. aureus* con resistencia heterogénea a vancomicina (hVISA) se caracterizan porque tienen una CMI frente a la vancomicina  $\leq 2$  mg/L, pero con presencia en esa población de una proporción de células resistentes que pueden crecer en concentraciones de vancomicina mayores a 2 mg/L, por lo que se podrían seleccionar bacterias resistentes durante el tratamiento.

c) Las cepas de *S. aureus* con resistencia de alto nivel a vancomicina (VRSA), son cepas que han adquirido el gen *vanA*, que codifica la resistencia a vancomicina, en los enterococos. Este gen permite sintetizar un precursor del peptidoglucano con la terminación D-Ala-D-Lac, al que la vancomicina se une con menor afinidad. La consecuencia es una resistencia adquirida e inducible de alto nivel a vancomicina y a teicoplanina.

Por otra parte, hay cepas de *S. aureus* que pueden presentar tolerancia a los glucopéptidos, es decir, que en presencia de glucopéptidos estas cepas dejan de crecer y no se lisan, por lo que el antimicrobiano pierde así su actividad bactericida.

## Inhibidores de la síntesis proteica

### Macrólidos, lincosamidas y estreptograminas

Estas tres familias de antimicrobianos de estructuras químicas diferentes poseen mecanismos de acción y resistencia similares. Los tres inhiben la síntesis de proteínas a nivel de la subunidad 50s del ribosoma. Los macrólidos incluyen antibióticos como la eritromicina o la claritromicina mientras que dentro de las lincosamidas se encuentra la clindamicina y por otra parte las estreptograminas. En este grupo de antimicrobianos se han descrito 3 mecanismos de resistencia en *S. aureus*: a) Por modificación de la diana en el lugar de unión al ribosoma, b) Mediante bombas de expulsión activa y c) Por producción de enzimas inactivantes.

a) Modificación de la diana en el lugar de unión al ribosoma. Se genera por producción de metilasas que causan un cambio estructural en el ribosoma reduciendo su afinidad por los tres grupos de antimicrobianos. Estas enzimas están codificadas normalmente por los genes *erm* (erythromycin ribosome methylase) y menos frecuentemente, por el gen *cfr*. La metilación del ARNr 23s por los genes *erm* es el mecanismo de resistencia más frecuente en *S. aureus* y puede expresarse de forma constitutiva o inducible. La expresión constitutiva implica resistencia cruzada a todos los macrólidos, a la clindamicina y a la estreptogramina B (fenotipo de resistencia MLS<sub>B</sub>). La resistencia inducible se produce en presencia de macrólidos de 14 átomos de carbono (eritromicina y claritromicina) y 15 átomos de carbono (azitromicina), pero no con los de 16 (josamicina) ni con las lincosamidas (clindamicina) ni las estreptograminas del grupo B. Las cepas con MLS<sub>B</sub> de expresión constitutiva tienen resistencia cruzada a todos los antimicrobianos del grupo MLS<sub>B</sub>. Las cepas MLS<sub>B</sub> inducibles son resistentes a los macrólidos de 14 átomos de carbono (eritromicina y claritromicina) y 15 átomos (azitromicina), pero son sensibles *in vitro* a los macrólidos de 16 átomos (josamicina), a las lincosamidas (clindamicina) y a las estreptograminas de tipo B en ausencia de un inductor. Por su parte el gen *cfr* codifica una metilasa que genera resistencia a la clindamicina, a los fenicoles, a las oxazolidinonas (linezolid), a las pleuromutilinas y a la estreptogramina A. La modificación de la diana también se produce por mutaciones en el ARNr 23S y/o en las proteínas ribosomales L3, L4 y L22.

b) La expulsión activa del antimicrobiano: se realiza a través de bombas y asociado principalmente con los genes *msr* (A) y *msr* (B). Este mecanismo genera un fenotipo de resistencia denominado MSB con resistencia a los macrólidos de 14 y 15 átomos de carbono y a las estreptograminas B pero no a la clindamicina ni a los macrólidos de 16 átomos de carbono.



c) Inactivación del antimicrobiano por enzimas codificadas por diferentes genes como *inu* y *mph(C)*. Este mecanismo es poco frecuente y los fenotipos derivados dependen de la enzima implicada. Se han descrito enzimas con actividad fosfotransferasa que inactivan los macrólidos de 14 y de 15 átomos de carbono y nucleotidiltransferasas que inactivan exclusivamente las lincosamidas.

### **Aminoglucósidos**

Los aminoglucósidos actúan sobre la subunidad 30s del ribosoma uniéndose cerca del sitio A generando un cambio estructural que altera la lectura del ARNm sintetizando proteínas anómalas. Se han descrito tres mecanismos básicos de resistencia a esta familia de antimicrobianos en *S. aureus*: a) Modificación enzimática, b) Alteración de la diana por modificaciones del ribosoma c) Disminución de la entrada del antimicrobiano.

a) Modificación enzimática del antimicrobiano. Es el mecanismo más frecuente y se debe a enzimas modificantes de aminoglucósidos. En *S. aureus* son tres las enzimas prevalentes. La enzima bifuncional AAC(6')-APH(2''), que combina la actividad acetiltransferasa con la actividad fosfotransferasa y genera resistencia a la gentamicina, tobramicina, netilmicina, amicacina y kanamicina. La nucleotidiltransferasa o adeniltransferasa denominada ANT(4')(4'') produce resistencia a la tobramicina, amicacina, kanamicina, neomicina y paromomicina y es la enzima prevalente a nivel clínico. La tercera enzima modificante de aminoglucósidos de *S. aureus* es la APH(3')-IIIa, que genera resistencia a la kanamicina y neomicina, mientras que, suele presentar sensibilidad intermedia a la amicacina. La mayoría de estos genes se localizan en plásmidos y transposones, lo que favorece su diseminación.

b) Alteración de la diana por modificaciones del ribosoma por mutaciones en los genes que codifican las proteínas ribosómicas y que producen alteraciones estructurales en el ribosoma que impiden la unión de los aminoglucósidos. Este mecanismo únicamente confiere resistencia a la espectinomicina y a la estreptomina

c) Disminución de la entrada del aminoglucósidos. Se ha descrito una resistencia de bajo nivel en variantes de colonia pequeña por una reducción en el potencial transmembrana que altera la entrada de los aminoglucósidos en *S. aureus*.

### **Tetraciclinas**

Las tetraciclinas son antimicrobianos bacteriostáticos que inhiben la síntesis proteica uniéndose a la subunidad 30s del ribosoma bloqueando el sitio A impidiendo la entrada del ARNt. La

resistencia a tetraciclinas se genera por un aumento de expulsión activa del fármaco o por producción de proteínas protectoras del ribosoma. En *S. aureus*, los genes más frecuentes son: *tet(K)* (resistencia a tetraciclina) y *tet(M)* (resistencia cruzada a tetraciclina, doxiciclina y minociclina). También puede encontrarse el gen *tet(L)*, sobre todo en cepas de origen animal. La tigeciclina no se ve afectada por los determinantes de resistencia para las tetraciclinas. Aunque la resistencia a tigeciclina en estafilococos se puede producir por bombas de expulsión activa como MepA que genera resistencia a la tigeciclina y a las fluoroquinolonas.

La resistencia por protección ribosómica se debe a la producción de proteínas homologas de los factores de elongación, codificadas por los genes *tet (M)* y *tet (O)*, que se unen al ribosoma produciendo un cambio conformacional del sitio A que inhibe la unión de las tetraciclinas al ribosoma. En este caso también se genera resistencia adicional a la doxiciclina y minociclina.

### **Linezolid**

El linezolid inhibe la síntesis de proteínas uniéndose al sitio A del centro peptidiltransferasa del ARNr 23s impidiendo la formación del complejo de iniciación. Se han descrito tres mecanismos de resistencia al linezolid en *S. aureus*: a) Mutaciones en el gen del ARNr 23s b) Alteraciones en las proteínas ribosómicas (por mutaciones en los genes *rpIC* y *rpID*, que codifican las proteínas L3 y L4 del ribosoma) y c) Modificación de la diana por adquisición del gen *cfr*

a) Mutaciones en el gen ARNr 23S. Es el mecanismo de resistencia más frecuente al linezolid en *S. aureus*. Son mutaciones nucleotídicas muy diversas en el dominio V del ARNr 23s (gen *rrn*). El nivel de resistencia aumenta en función del número de copias afectadas del ARNr 23s. Este mecanismo confiere resistencia a 5 clases de antimicrobianos: fenicoles, lincosamidas, oxazolidinonas, pleuromutilinas y estreptogramina A.

b) Alteraciones en las proteínas ribosómicas L3 y L4 que forman parte del centro de translocación peptídica. Se producen mutaciones en los genes *rpIC* y *rpID*, que codifican las proteínas L3 y L4 respectivamente modificando la estructura del ribosoma.

c) Modificación de la diana por adquisición del gen *cfr* que codifica una metiltransferasa que cataliza la metilación del ribosoma y confiere resistencia cruzada a 5 clases de antimicrobianos: fenicoles, lincosamidas, oxazolidinonas, pleuromutilinas y estreptogramina A. El gen *cfr*. Se encuentra habitualmente localizado en plásmidos, aunque se ha demostrado que en *S. aureus*, también se puede encontrar a nivel cromosómico, probablemente integrado dentro de un elemento genético móvil.

### **Mupirocina**

La mupirocina actúa inhibiendo la síntesis proteica por bloqueo de la enzima isoleucil t-ARN sintetasa. Existen dos mecanismos de resistencia a mupirocina que generan dos fenotipos de resistencia. El primero que genera una resistencia de bajo nivel se debe a mutaciones en el gen *ileS* cromosómico que codifica para la isoleucil-RNA-sintetasa modificando su centro activo y disminuyendo su afinidad por la mupirocina. El otro mecanismo de resistencia se debe a la transferencia de un plásmido portador del gen *mupA* también denominado *ileS2*, que codifica una isoleucil-ARNt sintetasa adicional sin afinidad por mupirocina y que produce resistencia de alto nivel.

### **Ácido fusídico**

El ácido fusídico inhibe la síntesis de proteínas bloqueando el factor G de elongación. Existen dos mecanismos de resistencia al ácido fusídico en *S. aureus*. El primero de ellos está mediado por mutaciones en el gen cromosómico *fusA* que codifica el factor de elongación G o en el gen *rpIF* (codificante de la proteína ribosómica L6), que producen modificaciones en la diana del antimicrobiano. También se ha descrito un mecanismo de resistencia por adquisición de los genes *fusB* y *fusC* que ocasionan una disminución de la permeabilidad de la membrana al ácido fusídico.

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

#### **Quinolonas**

Las quinolonas actúan inhibiendo la replicación del ADN a nivel de la ADN-girasa en células bacterianas. La resistencia a fluoroquinolonas en *S. aureus* se produce por mutaciones cromosómicas en los genes responsables de la síntesis de la ADN-girasa (principalmente en el gen *gyrA*) y de la topoisomerasa IV (principalmente en el gen *parC*, denominado *grlA* en los estafilococos). También se ha descrito resistencia por expulsión del antimicrobiano mediada por mutaciones en el promotor o en el sistema de regulación de *NorA* que produce la sobreexpresión esta bomba.

#### **Rifampicina**

La rifampicina es un antibiótico bactericida que inhibe la transcripción mediante la unión a la subunidad  $\beta$  de la ARN-polimerasa. La resistencia a rifampicina en *S. aureus* se debe a mutaciones puntuales en el gen *rpoB* del cromosoma que codifica para la subunidad- $\beta$  de la ARN polimerasa disminuyendo su afinidad por la rifampicina. La mayoría de estas mutaciones se han

descrito en una zona del gen *rpoB* denominada región de determinación de la resistencia a rifampicina (RRDR).

### **Trimetoprim-sulfametoxazol (Cotrimoxazol)**

El cotrimoxazol es un antimicrobiano que incluye dos principios activos, el trimetoprim y el sulfametoxazol, que bloquean la síntesis de ácido fólico. La resistencia al trimetoprim se debe principalmente a mutaciones puntuales en el gen cromosómico *dfrA*, que codifica la enzima dihidratofolato reductasa (DHFR) o a la adquisición por plásmidos de genes que codifican proteínas variantes de la DHFR. En el primer caso se produce una resistencia de bajo nivel mientras que en el segundo la resistencia es de alto nivel.

La resistencia al sulfametoxazol se debe a una hiperproducción de ácido paraminobaenzoico o a mutaciones en el gen *dhps*, que codifica la dihidropteorato sintetasa.

### **Lipopéptidos**

La daptomicina tiene un radical liofílico que en presencia de iones de calcio se introduce en la membrana citoplasmática formando canales por los que el microorganismo pierde iones K, provocando la despolarización de la membrana y bloqueando la síntesis de ácidos nucleicos y probablemente de proteínas.

El mecanismo de resistencia es poco conocido pero se relaciona con mutaciones puntuales en genes que codifican enzimas implicadas en el metabolismo de fosfolípidos como *mprF*, genes que codifican proteínas implicada en la regulación de la permeabilidad bacteriana como *yycG* y genes que codifican las subunidades  $\beta$  y  $\beta'$  de la ARN polimerasa, como *rpoB* y *rpoC*. También se ha descrito tolerancia a la daptomicina asociada a mutaciones en los genes *vraS* y *pitA*.

## **RESULTADOS**

Durante 2018 se aislaron *S. aureus* en 843 pacientes. Las muestras son de LCR (n=10) y sangre (n=833). Respecto al sexo el 67,6% correspondieron a hombres y el 32,4% a mujeres. Índice de masculinidad 2,09. El 45,2% de los aislamientos se produjeron en personas del grupo de edad de 75 años y más. En la tabla 1-1 se muestra el número de aislamientos por sexo, grupo de edad y tipo de muestra en el período de seguimiento desde el año 2013 al 2018.

## RESUMEN INFORME SOGAMIC SOBRE RESISTENCIAS A ANTIMICROBIANOS EN GALICIA 2018

Tabla 1-1. *S. aureus* aislados desde el año 2013 al 2018. Datos generales.

Variable	2013	2014	2015	2016	2017	2018
<b>Hombres</b>	420	433	412	462	532	570
<b>Mujeres</b>	245	216	239	220	240	273
<b>IM</b>	1,7	2,0	1,7	2,1	2,2	2,1
<b>0 a 4 años</b>	18	15	16	19	17	13
<b>5 a 14 años</b>	9	9	13	14	13	11
<b>15 a 44 años</b>	63	46	38	50	46	62
<b>45 a 64 años</b>	161	156	180	185	178	208
<b>65 a 74 años</b>	139	145	159	140	154	168
<b>75 y más años</b>	275	278	245	274	364	381
<b>% 75 y más años</b>	41,3	42,8	37,6	40,2	47,1	45,2
<b>Muestra sangre</b>	649	646	673	693	768	833
<b>Muestra LCR</b>	16	3	9	14	8	10
<b>Total aislamientos</b>	665	649	682	707	776	843

El número de aislamientos aportados por cada hospital se muestra en la tabla 1-2.

Tabla 1-2. Aislamientos de *S. aureus* en sangre o LCR en 2013-2018 por hospital

Hospital	2013	2014	2015	2016	2017	2018
<b>CHUAC</b>	87	98	110	111	112	122
<b>CHUO</b>	63	90	93	100	106	129
<b>CHUP</b>	67	76	69	74	76	102
<b>CHUS</b>	145	117	130	139	144	147
<b>CHUVI</b>	119	106	98	116	120	138
<b>HCBa</b>	-	-	13	15	21	19
<b>HCCO</b>	19	14	13	9	10	10
<b>HUFe</b>	30	28	32	27	36	38
<b>HCMonf</b>	-	-	-	-	-	12
<b>HULA</b>	106	90	89	92	118	94
<b>POVISA</b>	29	30	35	24	33	32

En el Anexo 1 se presentan las tasas de incidencia de las resistencias de *S. aureus* a los antibióticos estudiados por sexo y grupo de edad.

**Beta-lactámicos: *S. aureus* resistente a meticilina.**

En el año 2018 se analizó la sensibilidad a meticilina en 841 aislamientos de *S. aureus* y el porcentaje de aislamientos que presentaron resistencia fue del 18,5%. En la tabla 1-3 se muestran los aislamientos en los que se estudió sensibilidad a meticilina así como el porcentaje global de resistencia tanto para el global de Galicia como por hospital.

En Galicia desde el año 2015 a 2017 las cifras de *S. aureus* meticilinresistente (SAMR) se mantuvieron constantes e inferiores a las del global de España según los informes del EARS-N, pero en 2018 sufrieron un descenso de 3,2 puntos porcentuales respecto al año previo (18,5% vs. 21,7%).

Destaca a lo largo de todo el período los altos porcentajes de resistencia a meticilina en el HCBa, problema que se acarrea desde el inicio de la vigilancia de *S. aureus* en el año 2007 (datos no mostrados) con cifras de 57,9% en 2018 y del 80% en 2017. Estas cifras superan el máximo de resistencias notificadas al EARS-N en toda la UE, correspondientes a Rumanía con un 56,0% de resistencias en 2014 pero que descendió al 44,4% en 2017. Respecto a la homogeneidad de los aislamientos de SAMR en el resto de los hospitales durante el año 2018 en el HCCo no hubo ningún aislamiento de SAMR, y tampoco lo hubo en ese hospital en el año 2017. También destaca el menor porcentaje de resistencias en relación al resto de los hospitales que presentó el CHUAC (10,7%,  $p=0,01$ ) y el HUFe (5,3%,  $p=0,031$ ). Por el contrario en el CHUO (31,0%,  $p=0,0001$ ) y en el HULA (27,7%,  $p=0,01$ ) hubo un mayor porcentaje de resistencias en relación al resto, si bien el CHUO pertenece a la misma EOXI que el HCBa, por lo cual podría explicar en parte el alto porcentaje de resistencias en ese hospital.

**RESUMEN INFORME SOGAMIC SOBRE RESISTENCIAS A ANTIMICROBIANOS EN GALICIA 2018**

Tabla 1-3. *S.aureus* analizados para oxacilina en el período 2013-2018 y porcentajes de resistencia.

Oxacilina	2013	2014	2015	2016	2017	2018
<b>Nº de aislamientos analizados</b>	663	645	682	703	774	841
<b>%R total Galicia</b>	20,5	23,3	21,1	21,6	21,7	18,5
<b>%R EARS-Net España</b>	23	22,1	25,3	25,8	25,3	-
<b>%R HCBa</b>	-	-	46,1 (n=13)	53,3 (n=15)	80,9 (n=21)	57,9 (n=19)
<b>%R HCCo</b>	15,8 (n=19)	14,3 (n=14)	15,4 (n=13)	11,1 (n=9)	0,0 (n=10)	0,0 (n=10)
<b>%R CHUP</b>	17,9 (n=67)	30,3 (n=76)	26,1 (n=69)	23,3 (n=73)	18,4 (n=76)	18,8 (n=101)
<b>%R CHUAC</b>	13,8 (n=87)	13,3 (n=98)	15,4 (n=110)	26,1 (n=111)	23,2 (n=112)	10,7* (n=122)
<b>%R CHUO</b>	27,0 (n=63)	34,4 (n=90)	33,3 (n=93)	25,0 (n=100)	36,8 (n=106)	31,0* (n=129)
<b>%R CHUS</b>	20,0 (n=145)	20,5 (n=117)	17,7 (n=130)	16,5 (n=139)	14,6 (n=144)	14,3 (n=147)
<b>%R CHUVI</b>	23,9 (n=117)	24,3 (n=103)	19,4 (n=98)	16,8 (n=113)	15,1 (n=119)	14,6 (n=137)
<b>%R HULA</b>	27,4 (n=106)	27,8 (n=90)	20,2 (n=89)	23,9 (n=92)	20,5 (n=117)	27,7* (n=94)
<b>%R HUFé</b>	16,7 (n=30)	14,3 (n=28)	12,5 (n=32)	11,1 (n=27)	8,3 (n=36)	5,3 (n=38)
<b>%R HCMonf</b>	-	-	-	-	-	16,7 (n=12)
<b>%R POVISA</b>	3,4 (n=29)	10,3 (n=29)	17,1 (n=35)	20,8 (n=24)	18,2 (n=33)	6,2 (n=32)

\*: resultados con significación estadística en 2018. Prueba de chi-cuadrado  $p < 0,05$ .

Respecto a las tasas de incidencia de los SAMR, duplican en hombres respecto a mujeres y en el grupo de 75 años y más respecto al de 65 a 74 años. Concretamente en el año 2018, la tasa de incidencia de *S. aureus* resistente en el grupo de 75 años y más fue de 24,92 aislamientos resistentes/10<sup>5</sup>-hab y en el grupo de 65 a 74 años de 9,69 aislamientos resistentes/10<sup>5</sup>-hab.

Se analizó la concordancia de la resistencia a meticilina con otros antibióticos estudiados. Hubo una concordancia buena entre la resistencia a meticilina con quinolonas (kappa 0,75, IC95%: 0,69-0,81). El 77,7% de los aislamientos de SAMR fueron también resistentes a levofloxacino mientras que de los SAMS solo lo fueron el 4%.

**Macrólidos: eritromicina.**

En 2018 se testaron 835 aislamientos de *S. aureus* para sensibilidad a eritromicina y el porcentaje de aislamientos resistentes fue del 28,0%. La evolución del número de aislamientos testados por año durante el período 2013-2018 y los porcentajes de resistencia por hospital se muestran en la tabla 1-4. En 2018 no hubo diferencias significativas en el porcentaje de resistencias entre hombres y mujeres. Respecto a la edad, en 2018 destaca que la prevalencia de las resistencias fue superior en el grupo de 0 a 4 años (38,5%) seguidos del grupo de 75 años y más (30,9%).

Se observa que en el año 2018 las tasas de incidencia de las resistencias en hombres fueron de 31,52 aislamientos/10<sup>5</sup>-hab y en mujeres de 13,63 aislamientos/10<sup>5</sup>-hab. Respecto a la edad las tasas en 2018 en el grupo de 75 años y más fueron de 33,14, aislamientos resistentes/10<sup>5</sup>-hab, mientras que los de 65 a 74 años, fueron de 12,82 aislamientos/10<sup>5</sup>-hab. Para más información ver tablas de tasas de incidencias del Anexo 1.

Tabla 1-4. *S.aureus* analizados para eritromicina en el período 2013-2018 y porcentajes de resistencia.

Eritromicina	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Nº de aislamientos analizados	634	611	644	706	776	835
%R total Galicia	23,3	22,1	23,1	23,9	26,5	28,0
%R HCBa	-	-	38,5 (n=13)	60,0 (n=15)	61,9 (n=21)	57,9* (n=19)
%R HCCo	10,5 (n=19)	15,8 (n=19)	15,8 (n=19)	10,5 (n=19)	10,5 (n=19)	30,0 (n=10)
%R CHUP	20,9 (n=67)	21,0 (n=76)	23,9 (n=67)	21,6 (n=74)	18,4 (n=76)	21,6 (n=102)
%R CHUAC	13,8 (n=87)	13,3 (n=98)	15,4 (n=110)	25,2 (n=111)	25,0 (n=112)	18,8* (n=122)
%R CHUO	33,3 (n=63)	30,0 (n=90)	34,4 (n=93)	24,0 (n=100)	44,3 (n=106)	35,7* (n=129)
%R CHUS	21,5 (n=144)	23,1 (n=117)	23,1 (n=130)	22,5 (n=138)	16,0 (n=144)	31,3 (n=147)
%R CHUVI	30,5 (n=118)	24,5 (n=98)	21,6 (n=97)	24,1 (n=116)	29,2 (n=120)	27,6 (n=134)
%R HULA	20,7 (n=106)	23,3 (n=90)	22,5 (n=89)	19,6 (n=92)	23,7 (n=118)	31,9 (n=94)
%R HUFe	33,3 (n=30)	14,3 (n=28)	15,6 (n=32)	18,5 (n=27)	16,7 (n=36)	21,0* (n=38)
%R HCMonf	-	-	-	-	-	33,3 (n=12)
%R POVISA	-	-	-	33,3 (n=24)	30,3 (n=33)	14,3 (n=28)

\*: resultados con significación estadística en 2018. Prueba de chi-cuadrado p<0,05.



Durante 2018 hubo un mayor porcentaje de resistencias a eritromicina, que fue estadísticamente significativo respecto al resto de los hospitales, en el HCBa (57,9%,  $p=0,003$ ) y en el CHUO (35,7%,  $p=0,03$ ). Por el contrario los hospitales con menor porcentaje de resistencias en relación al resto fueron el CHUAC (18,8%,  $p=0,01$ ) y el HUFe (21%,  $p=0,0013$ ).

La concordancia de las resistencias entre meticilina y eritromicina durante el año 2018 fue débil ( $\kappa$  0,35, IC95%: 0,28-0,42). El porcentaje de aislamientos resistentes a ambos fue del 11,6% del total de los aislamientos en los que se testaron ambos antibióticos.

### **Lincosamidas: Clindamicina.**

En 2018 se analizó la sensibilidad a clindamicina en 842 aislamientos con un porcentaje de cepas resistentes del 18,0%. No hubo diferencias estadísticamente significativas en relación a la resistencia entre hombres y mujeres. Las resistencias fueron más prevalentes en el grupo de edad de 0 a 4 años (30,77%), seguido del de 45 a 64 años (21,1%) y menos prevalente en el de 15 a 44 años (11,3%).

La evolución del número de aislamientos testados por año durante el período 2015-2018 y los porcentajes de resistencia por hospital se muestran en la tabla 1-5.

Durante el año 2018, en el CHUS hubo un mayor porcentaje de *S. aureus* resistentes a clindamicina (24,0%,  $p=0,04$ ).

Las tasas de incidencia de las resistencias de *S. aureus* a clindamicina en 2018 fueron 7,23 aislamientos/ $10^5$ -hab en hombres y 4,14 aislamientos/ $10^5$ -hab en mujeres; y por grupos de edad fueron más altas en el grupo de 0 a 4 años que en el de 5 a 44 años, para aumentar a medida que lo hace la edad a partir de los 45 años (Véase Anexo 1).

La concordancia de la resistencia de eritromicina y clindamicina durante 2018 fue buena, índice  $\kappa=0,72$  [IC95% 0,66-0,77] y el 18,1% de los aislamientos testados para los dos en 2018, fueron resistentes a ambos.

## RESUMEN INFORME SOGAMIC SOBRE RESISTENCIAS A ANTIMICROBIANOS EN GALICIA 2018

Tabla 1-5. *S.aureus* analizados para clindamicina en el período 2015-2018 y porcentajes de resistencia.

Clindamicina	2015	2016	2017	2018
<b>Nº de aislamientos analizados</b>	681	706	774	842
<b>%R total Galicia</b>	17,0	15,7	16,5	18,0
<b>%R HC Ba</b>	7,7 (n=13)	26,7 (n=15)	4,8 (n=21)	21,0 (n=19)
<b>%R HCCo</b>	10,5 (n=19)	5,3 (n=19)	10,5 (n=19)	15,8 (n=19)
<b>%R CHUP</b>	17,4 (n=69)	14,9 (n=74)	15,8 (n=76)	13,7 (n=102)
<b>%R CHUAC</b>	10,0 (n=110)	17,1 (n=111)	17,9 (n=112)	15,6 (n=122)
<b>%R CHUO</b>	21,5 (n=93)	18,0 (n=100)	28,3 (n=106)	19,4 (n=129)
<b>%R CHUS</b>	23,8 (n=130)	15,9 (n=138)	14,0 (n=143)	24,0* (n=146)
<b>%R CHUVI</b>	16,5 (n=97)	13,8 (n=116)	15,1 (n=119)	16,7 (n=138)
<b>%R HULA</b>	13,5 (n=89)	10,9 (n=92)	14,4 (n=118)	17,0 (n=94)
<b>%R HUF e</b>	12,5 (n=32)	18,5 (n=27)	8,3 (n=36)	13,2 (n=38)
<b>%R HCMonf</b>	-	-	-	33,3 (n=12)
<b>%R POVISA</b>	20,0 (n=35)	20,8 (n=24)	15,1 (n=33)	12,5 (n=32)

\*: resultados con significación estadística en 2018. Prueba de chi-cuadrado  $p < 0,05$ .

### **Aminoglucósidos: gentamicina.**

Se estudió la sensibilidad a gentamicina en el año 2018 en 842 aislamientos de *S. aureus* y el porcentaje de resistencias alcanzado fue del 6,2%. No hubo diferencias estadísticamente significativas en relación a la resistencia entre ambos sexos y respecto a la edad no hubo aislamientos resistentes en el grupo de 0 a 4 años y el grupo más prevalente fue el de 65 a 74 años (10,7%).

La evolución del número de aislamientos testados por año durante el período 2013-2018 y los porcentajes de resistencia por hospital se muestran en la tabla 1-6.

## RESUMEN INFORME SOGAMIC SOBRE RESISTENCIAS A ANTIMICROBIANOS EN GALICIA 2018

Tabla 1-6. *S. aureus* analizados para gentamicina en el período 2013-2018 y porcentajes de resistencia.

Gentamicina	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Nº de aislamientos analizados	662	646	680	706	776	842
%R total Galicia	4,5	4,6	4,1	3,1	3,7	6,2
%R HCBa	-	-	0,0 (n=13)	13,3 (n=15)	9,5 (n=21)	0,0 (n=19)
%R HCCo	0,0 (n=19)	14,3 (n=14)	7,7 (n=13)	0,0 (n=9)	10,0 (n=10)	5,3 (n=19)
%R CHUP	3,0 (n=66)	1,3 (n=76)	4,4 (n=68)	0,0 (n=74)	1,3 (n=76)	4,9 (n=102)
%R CHUAC	3,4 (n=87)	3,1 (n=98)	4,5 (n=110)	2,7 (n=111)	5,4 (n=112)	6,6 (n=122)
%R CHUO	7,9 (n=63)	7,8 (n=90)	4,3 (n=93)	2,0 (n=100)	1,9 (n=106)	2,3* (n=129)
%R CHUS	4,8 (n=145)	2,6 (n=117)	3,8 (n=130)	4,3 (n=139)	1,4 (n=144)	16,3* (n=147)
%R CHUVI	3,4 (n=117)	2,9 (n=103)	2,1 (n=97)	1,7 (n=115)	4,2 (n=120)	1,5* (n=137)
%R HULA	4,7 (n=106)	10,0 (n=90)	5,6 (n=89)	6,5 (n=92)	6,8 (n=118)	8,5 (n=94)
%R HUFé	13,3 (n=30)	3,6 (n=28)	3,1 (n=32)	0,0 (n=27)	0,0 (n=36)	2,6 (n=38)
%R HCMonf	-	-	-	-	-	0,0 (n=12)
%R POVISA	0,0 (n=29)	3,3 (n=30)	5,7 (n=35)	4,2 (n=24)	6,1 (n=33)	0,0 (n=32)

\*: resultados con significación estadística en 2018. Prueba de chi-cuadrado  $p < 0,05$ .

En los hospitales HCBa y HCMonf no se aislaron *S. aureus* resistentes a gentamicina. En el CHUS el porcentaje de aislamientos resistentes fue superior al resto de los hospitales y esa diferencia fue estadísticamente significativa (16,3%,  $p < 0,0001$ ). Por el contrario hubo un menor porcentaje de resistencias estadísticamente significativo en el CHUO (2,3%,  $p = 0,04$ ) y en el CHUVI (1,5%,  $p = 0,01$ ).

La concordancia de la resistencia a metilina y gentamicina es pobre (índice kappa 0,05, IC95%: -0,0093-0,12).

### Quinolonas: levofloxacino

En el año 2018 se analizó la sensibilidad de *S. aureus* a levofloxacino en 843 cepas y el porcentaje de resistencias fue del 19,7%. No hubo diferencias en la prevalencia de resistencias

entre ambos sexos, hombres (20%) y mujeres (19,0%) y por grupo de edad fueron más frecuentes en el grupo de 75 y más años (25,5%) seguido del de 65 a 74 años (22,0%).

En la tabla 1-7, se muestra la evolución del número de aislamientos testados por año durante el período 2015-2018 y los porcentajes de resistencia por hospital.

Destaca por su alto porcentaje de resistencias en todo el período de seguimiento el HCBa, y esto está relacionado también con el alto porcentaje de SAMR aislados en ese hospital, dado que, como se ha documentado previamente, la concordancia de la resistencia entre quinolonas y meticilina es buena. Lo mismo ocurre en el caso del CHUO (33,3%,  $p < 0,0001$ ) y del HULA (31,9%,  $p = 0,001$ ). Sin embargo en el CHUVI (12,3%,  $p = 0,01$ ) y en el CHUAC (10,6%,  $p = 0,006$ ) existió un menor porcentaje de resistencias y fue estadísticamente significativo.

Las tasas de incidencia de las resistencias a levofloxacino, por sexo y edad, se muestran en el Anexo 1. En el año 2018, las tasas en hombres fueron de 8,77 aislamientos resistentes/ $10^5$ -hab y en mujeres de 3,71 aislamientos resistentes/ $10^5$ -hab. A partir de los 45 años se incrementan a medida que lo hace la edad, alcanzando una tasa de 27,47 aislamientos resistentes/ $10^5$ -hab en los de 75 años y más frente a 11,57 aislamientos resistentes/ $10^5$ -hab en los de 65 a 74 años.

## RESUMEN INFORME SOGAMIC SOBRE RESISTENCIAS A ANTIMICROBIANOS EN GALICIA 2018

Tabla 1-7. *S.aureus* analizados para levofloxacin en el período 2015-2018 y porcentajes de resistencia.

Levofloxacin	2015	2016	2017	2018
<b>Nº de aislamientos analizados</b>	681	704	776	843
<b>%R total Galicia</b>	23,8	20,7	21,1	19,7
<b>%R HC Ba</b>	46,1 (n=13)	46,7 (n=15)	80,9 (n=21)	52,6* (n=19)
<b>%R HCCo</b>	30,8 (n=13)	11,1 (n=9)	20,0 (n=10)	10,0 (n=10)
<b>%R CHUP</b>	27,5 (n=69)	25,7 (n=74)	15,8 (n=76)	18,6 (n=102)
<b>%R CHUAC</b>	19,1 (n=110)	21,6 (n=111)	20,5 (n=112)	10,7* (n=122)
<b>%R CHUO</b>	37,6 (n=93)	27,0 (n=100)	34,9 (n=106)	33,3* (n=129)
<b>%R CHUS</b>	20,0 (n=130)	12,2 (n=139)	14,6 (n=144)	17,0 (n=147)
<b>%R CHUVI</b>	20,6 (n=97)	19,5 (n=113)	12,5 (n=120)	12,3* (n=138)
<b>%R HULA</b>	23,6 (n=89)	21,7 (n=92)	24,6 (n=118)	31,9* (n=94)
<b>%R HUF e</b>	9,4 (n=32)	11,1 (n=27)	5,6 (n=36)	13,2 (n=38)
<b>%R HCMonf</b>	-	-	-	8,3 (n=12)
<b>%R POVISA</b>	20,0 (n=35)	25,0 (n=24)	18,2 (n=33)	6,2 (n=32)

\*: resultados con significación estadística en 2018. Prueba de chi-cuadrado  $p < 0,05$ .

### Cotrimoxazol

En el año 2018 se analizó la sensibilidad de *S. aureus* a cotrimoxazol en 841 cepas y el porcentaje de resistencias fue del 0,9%. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre hombres y mujeres y por grupo de edad fueron más frecuentes en el grupo de 0 a 4 años (7,7%). En la tabla 1-8, se muestra la evolución del número de aislamientos testados por año durante el período 2013-2018 y los porcentajes de resistencia por hospital.

En el año 2018 solo se aislaron cepas de *S. aureus* resistentes a cotrimoxazol en el CHUAC, CHUO, CHUS y POVISA, pero por el escaso número de aislamientos resistentes (n=8) no se encontraron diferencias estadísticamente significativas al comparar cada uno de ellos con el resto de los hospitales.

## RESUMEN INFORME SOGAMIC SOBRE RESISTENCIAS A ANTIMICROBIANOS EN GALICIA 2018

Tabla 1-8. *S.aureus* analizados para cotrimoxazol en el período 2015-2018 y porcentajes de resistencia.

Cotrimoxazol	2013	2014	2015	2016	2017	2018
<b>Nº de aislamientos analizados</b>	663	647	677	705	775	841
<b>%R total Galicia</b>	0,75	1,1	0,59	0,71	1,0	0,95
<b>%R HCBA</b>	-	-	0,0	0,0	0,0	0,0
<b>%R HCCo</b>	0,0	7,1 (n=14)	0,0	0,0	0,0	0,0
<b>%R CHUP</b>	0,0	2,7 (n=75)	3,1 (n=65)	0,0	1,3 (n=75)	0,0
<b>%R CHUAC</b>	0,0	1,0 (n=98)	1,8 (n=110)	1,8 (n=111)	0,9 (n=112)	2,5 (n=122)
<b>%R CHUO</b>	1,6 (n=63)	1,1 (n=90)	0,0	0,0	1,9 (n=106)	1,5 (n=129)
<b>%R CHUS</b>	0,7 (n=145)	0,0	0,0	0,0	0,0	1,4 (n=147)
<b>%R CHUVI</b>	1,7 (n=118)	0,95 (n=105)	0,0	1,7 (n=114)	2,5 (n=120)	0,0
<b>%R HULA</b>	0,0	1,1 (n=90)	0,0	0,0	0,0	0,0
<b>%R HUFé</b>	3,3 (n=30)	0,0	0,0	0,0	2,8 (n=36)	0,0
<b>%R HCMonf</b>	-	-	-	-	-	0,0
<b>%R POVISA</b>	0,0	0,0	0,0	4,2 (n=24)	0,0	3,1 (n=32)

### **Glucopéptidos: vancomicina.**

Se dispone de datos sobre sensibilidad de *S. aureus* a vancomicina en 2018 en 842 aislamientos, y no hubo ningún aislamiento resistente. A lo largo del período del estudio 2013-2018, no hubo ningún aislamiento resistente a vancomicina y hubo 5 aislamientos con sensibilidad intermedia, 4 en el año 2015 (3 procedieron del CHUAC y 1 del CHUO) y el otro en 2016 (procedente del CHUAC). De los 5 aislamientos, 4 pertenecieron a hombres y uno a mujeres y la edad de presentación fue variable, pero a partir de los 15 años de edad.

### **Oxazolidinonas: Linezolid.**

Se testó la sensibilidad a linezolid en 843 *S. aureus* aislados en el año 2018 y solamente hubo un aislamiento resistente (0,12%), procedente del CHUO, en una mujer perteneciente al grupo de edad 15 a 44 años. Durante el período 2013-2018 hubo además otra cepa de *S. aureus* resistente

a linezolid en el año 2014, en una mujer del grupo de edad de 65 a 74 años y procedente del CHUVI.

### **Lipopéptidos: Daptomicina.**

En 2018 se estudió la sensibilidad a daptomicina en 831 aislamientos y hubo dos aislamientos resistentes (0,24%), ambos se aislaron en hombres pertenecientes al grupo de edad de 45 a 64 años de los hospitales CHUP y CHUO.

A lo largo de todo el período del estudio 2013-2018 se aislaron 3 cepas más resistentes a daptomicina, una en 2014 (0,16%), aislada en el CHUO, y las otras dos aisladas en 2016 en los hospitales CHUP y CHUO.

### **Rifamicinas: Rifampicina.**

En el año 2018 se testó la sensibilidad de *S. aureus* a rifampicina en sangre o LCR en 662 aislamientos y el porcentaje de resistencias fue del 0,15%. Solo hubo una cepa resistente en un hombre del grupo de edad de 75 años y más procedente de POVISA.

La evolución del número de aislamientos testados por año durante el período 2013-2018 y los porcentajes de resistencia por hospital se muestran en la tabla 1-9.

Los únicos hospitales donde se aislaron cepas de *S. aureus* resistentes a rifampicina fueron el CHUAC, CHUS, CHUVI y POVISA.

### **Multirresistencia.**

Se estudiaron las resistencias simples o combinadas a los grupos de antibióticos propuestos por el EARS-N: fluorquinolonas, metilina y rifampicina y se compararon con los del ERAS-N de 2017. Solo se introdujeron para hacer los cálculos los aislamientos que tenían informados los tres antibióticos. Los resultados se muestran en la tabla 1-10. En Galicia el porcentaje de aislamientos de *S. aureus* sensibles a todos los antibióticos en el período 2015-2018 es inferior al del EARS-N de 2017, si bien tenemos un porcentaje casi nulo (excepto en 2016) de aislamientos resistentes a los tres grupos de antibióticos. Por otra parte, aunque descendió en 2018, el porcentaje de aislamientos con sensibilidad doble a fluorquinolonas y SAMR fue muy superior al de la UE, pero no se identificaron otras resistencias combinadas.

**RESUMEN INFORME SOGAMIC SOBRE RESISTENCIAS A ANTIMICROBIANOS EN GALICIA 2018**

Tabla 1-9-. *S.aureus* analizados para rifampicina en el período 2013-2018 y porcentajes de resistencia.

Rifampicina	2013	2014	2015	2016	2017	2018
<b>Nº de aislamientos analizados</b>	407	370	623	590	721	662
<b>%R total Galicia</b>	0,74	0,27	0,32	0,85	0,28	0,15
<b>%R HCBa</b>	-	-	0,0	0,0	0,0	0,0
<b>%R HCCo</b>	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
<b>%R CHUP</b>	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
<b>%R CHUAC</b>	-	-	0,0	2,7 (n=111)	0,0	0,0
<b>%R CHUO</b>	-	-	0,0	0,0	0,0	0,0
<b>%R CHUS</b>	0,69 (n=144)	0,85 (n=117)	1,3 (n=79)	0,0	1,0 (n=100)	0,0
<b>%R CHUVI</b>	0,85 (n=118)	0,0	1,0 (n=96)	1,7 (n=115)	0,0	0,0
<b>%R HULA</b>	-	-	0,0	0,0	0,0	0,0
<b>%R HUFe</b>	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
<b>%R HCMonf</b>	-	-	-	-	-	0,0
<b>%R POVISA</b>	3,4 (n=29)	0,0	0,0	0,0	3,0 (n=33)	3,1 (n=32)

Tabla 1-10. Porcentaje de resistencias única y combinadas de *S.aureus* a fluorquinolonas, rifampicina y metilina

	2015	2016	2017	2018	Comparación EARS-N 2017
<b>Sensibles a todos</b>	<b>72,9</b>	<b>72,8</b>	<b>74,1</b>	<b>76,1</b>	<b>81,1</b>
<b>No sensibilidad única</b>	<b>7,7</b>	<b>8,38</b>	<b>6,8</b>	<b>7,9</b>	<b>8,0</b>
Fluorquinolonas	5,1	3,9	2,9	4,1	5,4
Rifampicina	0,32	0,68	0,28	0,15	0,4
SAMR	2,25	3,8	3,6	3,6	2,2
<b>No sensibilidad doble</b>	<b>19,42</b>	<b>18,63</b>	<b>19,0</b>	<b>16,0</b>	<b>10,5</b>
Fluorquinolonas+SAMR	19,42	18,63	19,0	16,0	10,4
Otras	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1
<b>Resistentes a todos</b>	<b>0,0</b>	<b>0,17</b>	<b>0,0</b>	<b>0,0</b>	<b>0,4</b>



## Capítulo 2

### Resistencias en *Pseudomonas aeruginosa* en Galicia

durante 2013 a 2018

Introducción. Mecanismos de resistencia. Resultados

#### INTRODUCCIÓN

*Pseudomonas aeruginosa* es un microorganismo de distribución universal. Se encuentra de modo ubicuo en aguas, plantas, suelo y superficies sólidas, donde su presencia es fácilmente demostrable. Así mismo forma parte de la flora habitual en humanos y animales.

Es un microorganismo de carácter oportunista que habitualmente se comporta como patógeno nosocomial. Causa infecciones graves en inmunodeprimidos y pacientes sometidos iatrogenia medicoquirúrgica, especialmente pacientes en ventilación mecánica, portadores de cateterismos y otros dispositivos. Aquellos pacientes a tratamiento con antibióticos de amplio espectro con frecuencia sufren infecciones causadas por *Pseudomonas aeruginosa*.

En la actualidad la diseminación de clones de “alto riesgo” de *Pseudomonas aeruginosa* multiresistente (MDR/XDR) se ha convertido en un problema de salud pública.

#### Mecanismos de resistencia

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 intratratamiento. Esta resistencia la adquieren a través de plásmidos o integrones y por mutaciones.

#### RESISTENCIA NATURAL

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

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

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

Se ha de tener en cuenta que 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, aminoglucósidos y colistina.

### **Betalactámicos y carbapenémicos**

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

#### **Impermeabilidad de la membrana externa:**

Se debe a la pérdida de la porina OprD por cambios en el gen *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.

#### **Inhibición enzimática:**

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

La producción de betalactamasas de espectro extendido de clase A. Pueden pertenecer al grupo funcional de Bush 2b' o 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.

La 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 se ven afectadas por la inclusión de inhibidores enzimáticos.

La producción de carbapenemasas de clase A, B, y D es causa de no sensibilidad a carbapenémicos .

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

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

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

### **Bombas de expulsión:**

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

### **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 (GyrA y GyrB) y/o Topoisomerasa IV (ParC y ParC) que condiciona baja afinidad por las quinolonas. Las alteraciones de la DNA girasa se deben a mutaciones en el gen gyrA y parC localizados en la región QRDR (*quinolone-resistance-determining-region*). Si afecta a un solo gen se presenta no sensibilidad moderada, pero condicionaría no sensibilidad de alto grado si afecta a ambos.

**Bombas de expulsión activa** están codificadas en el complejo MexAB-OprM y en otros complejos menos frecuentes como son MexVW-OprM, MexGHI-OpmD y MexPQ-OpmE. Este sistema de expulsión activa asociado a alteraciones en la DNA girasa y/o 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.

### **Colistina**

Se produce resistencia a colistina por alteración de la diana mediada por la activación del operon *arnBCADTEF*, por sobreexpresión de MexXY y desregulación de OprD.

## RESULTADOS

Durante 2018 se aislaron *P. aeruginosa* en 234 pacientes. Las muestras de las que procedieron los aislamientos fueron LCR (n=5) y sangre (n=229). El índice de masculinidad fue de 2,39. El 41,4% de los aislamientos se produjeron en personas de 75 años y más.

Los aislamientos por sexo, grupo de edad y tipo de muestra durante el período 2013 a 2018 se muestran en la tabla 2-1. Las tasas de incidencia de *P. aeruginosa* resistente a los antibióticos estudiados por sexo y grupo de edad se muestran en el anexo 2.

Tabla 2-1. *P. aeruginosa* por año, sexo, grupo de edad y tipo de muestra. Período 2013 a 2018.

Variable	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Hombres	121	105	139	149	168	165
Mujeres	54	59	54	65	69	69
IM	2,24	1,78	2,57	2,29	2,43	2,39
0 a 4 años	2	0	3	1	4	1
5 a 14 años	1	0	0	1	4	1
15 a 44 años	12	15	15	10	11	9
45 a 64 años	39	32	53	47	73	55
65 a 74 años	51	44	52	52	56	71
75 y más años	70	73	70	103	90	97
% 75 y más años	40,0	44,5	36,3	48,1	37,8	41,4
Muestra sangre	173	161	190	211	235	229
Muestra LCR	2	3	3	3	3	5
Total aislamientos	175	164	193	214	238	234

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

Tabla 2-2. Aislamientos de *P. aeruginosa* en sangre o LCR en 2013-2018 por hospital

Hospital	2013	2014	2015	2016	2017	2018
CHUAC	35	25	52	49	53	47
CHUO	17	21	19	26	18	21
CHUP	12	25	14	15	15	22
CHUS	33	29	42	32	60	37
CHUVI	27	22	24	32	35	43
HCBa	-	-	4	5	5	3
HCCO	5	5	3	6	1	6
HUFe	10	9	9	14	10	14
HCMonf	-	-	-	-	-	1
HULA	28	23	22	21	27	31
POVISA	8	5	4	14	14	9

### **Cefalosporinas: ceftazidima.**

En 2018 se estudió la sensibilidad a ceftazidima en 234 aislamientos y la resistencia global fue del 8,5%. Según consta en el Informe del EARS-N la resistencia de *P. aeruginosa* a ceftazidima en España en 2017 fue del 9,6%, superior a la de Galicia. Así mismo la resistencia media en la UE en el año 2017 fue del 14,7%, superior a la de Galicia. En Portugal con datos de 2017, el porcentaje de resistencias fue del 18,6%. Galicia está en la 9ª posición en la UE en términos de resistencia a ceftazidima [rango: 0'0%, Islandia-55'9% Rumanía].

En la tabla 2-3 se muestra la evolución de los aislamientos en los que se estudió sensibilidad a ceftazidima, así como el porcentaje global de resistencia tanto en Galicia como por hospital y su comparación con los datos del EARS-N para España correspondientes al período 2013 a 2018.

Respecto a las resistencias por hospitales, en el HCBa, CHUP y HCMonf en 2018 no se aisló ninguna cepa resistente a ceftazidima. En el resto de los hospitales, donde se aislaron cepas resistentes, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre ellos.

Las tasas por 100.000 habitantes de aislamientos resistentes son más frecuentes en el sexo masculino y se incrementan con la edad, sobre todo a partir de los 65 años (Anexo 2).

**RESUMEN INFORME SOGAMIC SOBRE RESISTENCIAS A ANTIMICROBIANOS EN GALICIA 2018**

Tabla 2-3. *P. aeruginosa* analizados para ceftazidima en el período 2013-2018 y porcentajes de resistencia.

Ceftazidima	2013	2014	2015	2016	2017	2018
<b>Nº de aislamientos analizados</b>	175	164	191	214	238	234
<b>%R total Galicia</b>	15,4	11,0	13,1	8,9	10,9	8,5
<b>%R EARS-Net España</b>	9,0	9,6	10,4	10,2	9,6	-
<b>%R HCBA</b>	-	-	0,0 (n=4)	0,0 (n=5)	0,0 (n=5)	0,0 (n=3)
<b>%R HCCo</b>	0,0 (n=5)	0,0 (n=5)	0,0 (n=3)	16,7 (n=6)	0,0 (n=1)	16,7 (n=6)
<b>%R CHUP</b>	33,3 (n=12)	28,0 (n=25)	23,1 (n=13)	0,0 (n=15)	0,0 (n=15)	0,0 (n=22)
<b>%R CHUAC</b>	8,6 (n=35)	8,0 (n=25)	13,5 (n=52)	6,1 (n=49)	9,4 (n=53)	6,4 (n=47)
<b>%R CHUO</b>	11,8 (n=17)	4,8 (n=21)	5,3 (n=19)	7,7 (n=26)	11,1 (n=18)	19,0 (n=21)
<b>%R CHUS</b>	18,2 (n=33)	10,3 (n=29)	28,6 (n=42)	12,5 (n=32)	20,0 (n=60)	10,8 (n=37)
<b>%R CHUVI</b>	7,4 (n=27)	4,5 (n=22)	4,3 (n=23)	9,4 (n=32)	2,9 (n=35)	9,3 (n=43)
<b>%R HULA</b>	14,3 (n=28)	13,0 (n=23)	0,0 (n=22)	9,5 (n=21)	14,8 (n=27)	3,2 (n=31)
<b>%R HUFé</b>	40,0 (n=10)	11,1 (n=9)	0,0 (n=9)	21,4 (n=14)	0,0 (n=10)	14,3 (n=14)
<b>%R HCMonf</b>	-	-	-	-	-	0,0 (n=1)
<b>%R POVISA</b>	25,0 (n=8)	0,0 (n=5)	25,0 (n=4)	7,1 (n=14)	14,3 (n=14)	11,1 (n=9)

**Cefalosporinas: cefepime.**

Se estudió la sensibilidad de *P. aeruginosa* a cefepime en el año 2018 en 233 aislamientos y el porcentaje de cepas resistentes fue del 9,4%. No hubo diferencias estadísticamente significativas en las resistencias en relación al sexo. No hubo aislamientos resistentes a cefepime en menores de 15 años y posteriormente, la prevalencia de las resistencias no siguió ningún patrón etéreo.

En la tabla 2-4 se muestra la evolución de los aislamientos en los que se estudió sensibilidad a cefepime, así como el porcentaje global de resistencia tanto en el global de Galicia como por hospital.

**RESUMEN INFORME SOGAMIC SOBRE RESISTENCIAS A ANTIMICROBIANOS EN GALICIA 2018**

Tabla 2-4. *P. aeruginosa* analizados para cefepime en el período 2013-2018 y porcentajes de resistencia.

Cefepime	2013	2014	2015	2016	2017	2018
<b>Nº de aislamientos analizados</b>	169	158	190	213	236	233
<b>%R total Galicia</b>	12,4	9,5	8,9	5,6	8,9	9,4
<b>%R HCBa</b>	-	-	0,0 (n=4)	0,0 (n=5)	0,0 (n=5)	0,0 (n=3)
<b>%R HCCo</b>	20,0 (n=5)	0,0 (n=5)	0,0 (n=3)	16,7 (n=6)	0,0 (n=1)	16,7 (n=6)
<b>%R CHUP</b>	27,3 (n=11)	28,0 (n=25)	14,3 (n=14)	0,0 (n=15)	0,0 (n=15)	4,8 (n=21)
<b>%R CHUAC</b>	8,6 (n=35)	8,0 (n=25)	9,6 (n=52)	6,1 (n=49)	9,4 (n=53)	6,4 (n=47)
<b>%R CHUO</b>	5,9 (n=17)	4,8 (n=21)	0,0 (n=19)	3,8 (n=26)	11,1 (n=18)	14,3 (n=21)
<b>%R CHUS</b>	18,2 (n=33)	3,4 (n=29)	23,8 (n=42)	9,4 (n=32)	11,7 (n=60)	21,6* (n=37)
<b>%R CHUVI</b>	9,1 (n=22)	0,0 (n=19)	0,0 (n=21)	9,7 (n=31)	2,9 (n=35)	4,6 (n=43)
<b>%R HULA</b>	7,1 (n=28)	15,0 (n=20)	0,0 (n=22)	0,0 (n=21)	3,8 (n=26)	0,0 (n=31)
<b>%R HUFé</b>	30,0 (n=10)	11,1 (n=9)	0,0 (n=9)	7,1 (n=14)	20,0 (n=10)	21,4 (n=14)
<b>%R HCMonf</b>	-	-	-	-	-	0,0 (n=1)
<b>%R POVISA</b>	0,0 (n=8)	0,0 (n=5)	0,0 (n=4)	0,0 (n=14)	23,1 (n=13)	11,1 (n=9)

\*: resultados con significación estadística en 2018. Prueba de chi-cuadrado  $p < 0,05$ .

Respecto a los hospitales, durante el año 2018, en los hospitales HCBa, HCMonf y HULA no se aislaron cepas resistentes a cefepime. El porcentaje de *P. aeruginosa* resistentes a cefepime aisladas en el CHUS mostró una diferencia estadísticamente significativa en relación con el resto de los hospitales (21,6%,  $p=0,005$ ).

Existe muy buena concordancia entre las resistencias de *P. aeruginosa* a cefepime y a ceftazidima, índice kappa=0,81 (IC95%: 0,65-0,97). Como con ceftazidima, en 2013 hubo un 0,91 aislamientos resistentes/10<sup>5</sup>-hab en el grupo de 0 a 4 años, después a lo largo de todo el período 2013-2018 no hubo más resistencias en menores de 15 años frente a ceftazidima o cefepime. Las tasas se incrementan sobre todo a partir de los 65 años (Anexo 2).



### **Quinolonas: ciprofloxacino.**

Se estudió la sensibilidad a ciprofloxacino durante el año 2018 en 234 aislamientos. La resistencia global fue del 23,5%. En la UE en 2017 la media fue del 20'3%. Galicia está en el 22º lugar en la UE [rango: 4,9% Noruega-64'3% Letonia]. Según los datos del EARS-N 2017, en el global de España los aislamientos no sensibles fueron 20,1% y en Portugal 23'7%.

En 2018, no hubo aislamientos resistentes en menores de 15 años y fue más frecuente en el grupo de 45 a 64 años (83,6%), que en los demás grupos de edad (datos no mostrados), aunque las tasas/100.000 habitantes se incrementan con la edad, sobre todo son mayores a partir de los 65 años y en el sexo masculino (Anexo 2).

En la tabla 2-5 se muestra la evolución de los aislamientos en los que se estudió sensibilidad a ciprofloxacino, así como el porcentaje global de resistencia tanto en Galicia como por hospital y su comparación con los datos del EARS-N para España correspondientes al período 2013 a 2018.

Respecto a la sensibilidad en los diferentes hospitales, en el año 2018, en el HUFé hubo un porcentaje de cepas resistentes del 50%, dato estadísticamente significativo en relación al resto de los hospitales ( $p=0,015$ ) y en el Hco, HCMonf y POVISA no se aislaron cepas de *P. Aeruginosa* resistentes a ciprofloxacino.

La concordancia de las resistencias en 2018 de *P. aeruginosa* a ciprofloxacino y ceftazidima fue pobre ( $kappa=0,17$ , IC 95%:0,01-0,33), la de ciprofloxacino y meropenem fue débil ( $kappa=0,26$ , IC95%:0,09-0,43), la de ciprofloxacino y piperacilina-tazobactam fue pobre ( $kappa=0,13$ , IC95%: 0,010,29) y la de ciprofloxacino con tobramicina también fue pobre ( $kappa=0,11$ , IC95%:-0,005-0,22).

RESUMEN INFORME SOGAMIC SOBRE RESISTENCIAS A ANTIMICROBIANOS EN GALICIA 2018

Tabla 2-5. *P. aeruginosa* analizados para ciprofloxacino en el período 2013-2018 y porcentajes de resistencia.

Ciprofloxacino	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Nº de aislamientos analizados	174	164	191	212	238	234
%R total Galicia	24,7	24,4	21,5	24,5	20,2	23,5
%R EARS-Net España	22,7	24,6	23,0	23,0	20,1	-
%R HCBa	-	-	50,0 (n=4)	20,0 (n=5)	0,0 (n=5)	33,3 (n=3)
%R HCCo	20,0 (n=5)	20,0 (n=5)	0,0 (n=3)	16,7 (n=6)	0,0 (n=1)	0,0 (n=6)
%R CHUP	54,5 (n=11)	48,0 (n=25)	15,4 (n=13)	20,0 (n=15)	0,0 (n=15)	13,6 (n=22)
%R CHUAC	25,7 (n=35)	8,0 (n=25)	25,0 (n=52)	24,5 (n=49)	17,0 (n=53)	27,7 (n=47)
%R CHUO	23,5 (n=17)	42,9 (n=21)	15,8 (n=19)	34,6 (n=26)	27,8 (n=18)	23,8 (n=21)
%R CHUS	27,3 (n=33)	10,3 (n=29)	38,1 (n=42)	28,1 (n=32)	25,0 (n=60)	32,4 (n=37)
%R CHUVI	11,1 (n=27)	31,8 (n=22)	13,0 (n=23)	32,3 (n=31)	14,3 (n=35)	18,6 (n=43)
%R HULA	21,4 (n=28)	17,4 (n=23)	4,5 (n=22)	14,3 (n=21)	33,3 (n=27)	19,3 (n=31)
%R HUFé	30,0 (n=10)	22,2 (n=9)	11,1 (n=9)	7,1 (n=14)	10,0 (n=10)	50,0* (n=14)
%R HCMonf	-	-	-	-	-	0,0 (n=1)
%R POVISA	25,0 (n=8)	0,0 (n=5)	0,0 (n=4)	23,1 (n=13)	28,6 (n=14)	0,0 (n=9)

\*: resultados con significación estadística en 2018. Prueba de chi-cuadrado  $p < 0,05$ .

### Betalactámicos: Piperacilina-tazobactam.

En el año 2018, se estudió la sensibilidad de *P. aeruginosa* a piperacilina-tazobactam en 234 aislamientos y el porcentaje de aislamientos resistentes fue del 9,0%. Según consta en el Informe del EARS-N el porcentaje de resistencias en España en el año 2017 fue del 8,2%. Así mismo la resistencia global en la UE fue del 18'3%. Galicia está en la 9ª posición en la UE en términos de resistencia a piperacilina/tazobactam [rango: 0'0% Islandia-53,4% Rumanía], según los datos del año 2017.

Las tasas por 100.000 habitantes de aislamientos resistentes se incrementan con la edad y destaca que en el año 2018, no hubo ningún aislamiento resistente en menores de 45 años (Anexo-2). Respecto al porcentaje de resistencias por grupo de edad, fue más frecuente en el

RESUMEN INFORME SOGAMIC SOBRE RESISTENCIAS A ANTIMICROBIANOS EN GALICIA 2018

grupo de 75 años y más (10,3%). Con relación al sexo, los aislamientos resistentes fueron más frecuentes en el sexo masculino (11,5%), con diferencias estadísticamente significativas respecto a las mujeres (2,9%,  $p=0,03$ ).

En la tabla 2-6 se muestra la evolución de los aislamientos en los que se estudió sensibilidad a piperacilina-tazobactam, así como el porcentaje global de resistencia tanto en Galicia como por hospital y su comparación con los datos del EARS-N para España correspondientes al período 2013 a 2018.

Respecto a la no sensibilidad en los diferentes hospitales, en el HCBa y HCMonf no hubo aislamientos resistentes. Por otra parte, en el HUFé el porcentaje de resistencia fue del 28,6% y esa diferencia es estadísticamente significativa en relación al resto de los hospitales ( $p=0'008$ ).

Tabla 2-6. *P. aeruginosa* analizados para piperacilina-tazobactam en el período 2013-2018 y porcentajes de resistencia.

Piperacilina-tazobactam	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Nº de aislamientos analizados	158	130	192	214	236	234
%R total Galicia	10,8	8,5	10,9	11,2	10,2	9,0
%R EARS-Net España	8,6	7,8	9,1	9,4	8,2	-
%R HCBa	-	-	0,0 (n=4)	0,0 (n=5)	0,0 (n=5)	0,0 (n=3)
%R HCCo	0,0 (n=5)	0,0 (n=5)	0,0 (n=3)	16,7 (n=6)	-	16,7 (n=6)
%R CHUP	-	-	28,6 (n=14)	13,3 (n=15)	0,0 (n=14)	4,5 (n=22)
%R CHUAC	8,6 (n=35)	4,0 (n=25)	7,7 (n=52)	2,04 (n=49)	5,7 (n=53)	4,3 (n=47)
%R CHUO	11,8 (n=17)	4,8 (n=21)	5,3 (n=19)	7,7 (n=26)	11,1 (n=18)	19,0 (n=21)
%R CHUS	12,1 (n=33)	6,9 (n=29)	23,8 (n=42)	12,5 (n=32)	16,7 (n=60)	10,8 (n=37)
%R CHUVI	9,1 (n=22)	9,5 (n=21)	4,3 (n=23)	21,9 (n=32)	2,9 (n=35)	7,0 (n=43)
%R HULA	3,6 (n=28)	26,7 (n=15)	0,0 (n=22)	4,8 (n=21)	11,1 (n=27)	3,2 (n=31)
%R HUFé	30,0 (n=10)	11,1 (n=9)	0,0 (n=9)	21,4 (n=14)	20,0 (n=10)	28,6* (n=14)
%R HCMonf	-	-	-	-	-	0,0 (n=1)
%R POVISA	25,0 (n=8)	0,0 (n=5)	25,0 (n=4)	21,4 (n=14)	21,4 (n=14)	11,1 (n=9)

\*: resultados con significación estadística en 2018. Prueba de chi-cuadrado  $p<0,05$ .

### **Carbapenems. Imipenem**

Se estudió la sensibilidad de *P. aeruginosa* a imipenem en 233 aislamientos y la resistencia global fue del 15%. Comparando los datos de Galicia con los del EARS-N 2017 en relación a los carbapenems, son un poco inferiores que en el global de España (18,4%) y a los de Portugal (18,3%). La media de la UE en el año 2017 fue del 17'4%, [rango: 0'0% en Islandia a 66'3% en Rumanía]. Galicia se encuentra en el 17º lugar en relación a los países de la UE.

En el año 2018, no hubo aislamientos resistentes en menores de 4 años, pero en el grupo de 5 a 14 años el único aislamiento que hubo fue resistente a imipenem. Respecto al sexo, aunque las resistencias son más frecuentes en hombres (17,1%) no existen diferencias significativas en relación con las mujeres (10,1%). Las tasas de incidencia de resistencia de *P. aeruginosa* a imipenem/10<sup>5</sup>-hab por sexo y grupo de edad figuran en el Anexo 2 y a lo largo de todo el período 2013-2018 fueron más elevadas en hombres y en mayores de 65 años.

En la tabla 2-7 se muestra la evolución de los aislamientos en los que se estudió sensibilidad a imipenem, así como el porcentaje global de resistencia tanto en Galicia como por hospital y su comparación con los datos del EARS-N para España correspondientes al período 2013 a 2018.

En relación con la resistencia según los hospitales, aunque haya diferencias en los porcentajes, en ninguno de ellos éstas fueron estadísticamente significativas al compararlas con el resto. En algún caso esa diferencia puede estar determinada por el escaso tamaño muestral (HCBa , HCCo, HCMonf, HUFé y POVISA, que no llegaron a las 20 cepas).

**RESUMEN INFORME SOGAMIC SOBRE RESISTENCIAS A ANTIMICROBIANOS EN GALICIA 2018**

Tabla 2-7. *P. aeruginosa* analizados para imipenem en el período 2013-2018 y porcentajes de resistencia.

Imipenem	2013	2014	2015	2016	2017	2018
<b>Nº de aislamientos analizados</b>	174	155	192	214	238	233
<b>%R total Galicia</b>	16,1	22,6	17,2	17,3	18,1	15,0
<b>%R EARS-Net España</b>	17,6	18,5	22,7	21,4	18,4	-
<b>%R HCBa</b>	-	-	0,0 (n=4)	20,0 (n=5)	0,0 (n=5)	33,3 (n=3)
<b>%R HCCo</b>	0,0 (n=5)	0,0 (n=5)	33,3 (n=3)	33,3 (n=6)	0,0 (n=1)	16,7 (n=6)
<b>%R CHUP</b>	41,7 (n=12)	41,7 (n=24)	35,7 (n=14)	0,0 (n=15)	13,3 (n=15)	4,5 (n=22)
<b>%R CHUAC</b>	20,6 (n=34)	20,0 (n=25)	21,1 (n=52)	18,4 (n=49)	30,2 (n=53)	21,3 (n=47)
<b>%R CHUO</b>	5,9 (n=17)	19,0 (n=21)	5,3 (n=19)	26,9 (n=26)	27,8 (n=18)	14,3 (n=21)
<b>%R CHUS</b>	15,1 (n=33)	17,2 (n=29)	14,3 (n=42)	21,9 (n=32)	13,3 (n=60)	18,9 (n=37)
<b>%R CHUVI</b>	22,2 (n=27)	18,2 (n=22)	17,4 (n=23)	21,9 (n=32)	8,6 (n=35)	9,3 (n=43)
<b>%R HULA</b>	0,0 (n=28)	26,7 (n=15)	13,6 (n=22)	4,8 (n=21)	18,5 (n=27)	6,4 (n=31)
<b>%R HUFé</b>	20,0 (n=10)	22,2 (n=9)	22,2 (n=9)	0,0 (n=14)	0,0 (n=10)	28,6 (n=14)
<b>%R HCMonf</b>	-	-	-	-	-	0,0 (n=1)
<b>%R POVISA</b>	25,0 (n=8)	20,0 (n=5)	0,0 (n=4)	21,43 (n=14)	28,6 (n=14)	25,0 (n=8)

**Carbapenems. Meropenem**

Se estudió la resistencia de *P. aeruginosa* a meropenem en 219 aislamientos y el porcentaje de resistencias fue del 10%. Como pasaba con imipenem las resistencias fueron más frecuentes en hombres (11,8%) que en mujeres (6,1%), pero esas diferencias no fueron estadísticamente significativas. El aislamiento resistente a imipenem en el grupo de 5 a 14 años, también lo fue a meropenem. Los porcentajes de resistencia a meropenem en el resto de los grupos de edad no siguen ningún patrón. Respecto a las tasas de incidencia de las resistencias a meropenem por sexo y grupo de edad/10<sup>5</sup>-hab, figuran en el Anexo 2.

La concordancia entre las resistencias de imipenem y meropenem es buena, índice kappa, 0,70 (IC 95.% 0,55-0,86), lo cual implica que la sensibilidad a una se suele concordar con la sensibilidad a la otra. Como se muestra en el Anexo 2 en los años 2013 y 2017 hubo correlación

entre las tasas de resistencia/10<sup>5</sup>-hab en el grupo de 0 a 4 años en meropenem e imipenem. Lo mismo ocurrió en el 2018 en relación los grupos comprendidos entre de 5 a 44 años.

En la tabla 2-8 se muestra la evolución de los aislamientos en los que se estudió sensibilidad a meropenem, así como el porcentaje global de resistencia tanto en Galicia como por hospital y su comparación con los datos del EARS-N para España correspondientes al período 2013 a 2018.

Tabla 2-8. *P. aeruginosa* analizados para meropenem en el período 2013-2018 y porcentajes de resistencia.

Meropenem	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Nº de aislamientos analizados	159	154	173	185	222	219
%R total Galicia	17,0	20,8	15,6	15,7	14,0	10,0
%R HCBA	-	-	0,0 (n=4)	20,0 (n=5)	0,0 (n=5)	33,3 (n=3)
%R HCCo	33,3 (n=3)	0,0 (n=1)	100,0 (n=1)	25,0 (n=4)	-	16,7 (n=6)
%R CHUP	33,3 (n=12)	41,7 (n=24)	22,2 (n=9)	0,0 (n=3)	0,0 (n=6)	0,0 (n=14)
%R CHUAC	13,3 (n=30)	13,6 (n=22)	21,3 (n=47)	13,6 (n=44)	19,2 (n=52)	13,6 (n=44)
%R CHUO	5,9 (n=17)	19,0 (n=21)	5,3 (n=19)	23,1 (n=26)	22,2 (n=18)	9,5 (n=21)
%R CHUS	15,1 (n=33)	17,2 (n=29)	14,3 (n=42)	18,7 (n=32)	13,3 (n=60)	16,2 (n=37)
%R CHUVI	23,1 (n=26)	9,5 (n=21)	18,2 (n=22)	23,3 (n=30)	5,7 (n=35)	7,0 (n=43)
%R HULA	10,0 (n=20)	22,7 (n=22)	11,8 (n=17)	5,6 (n=18)	20,8 (n=24)	3,6 (n=28)
%R HUF <sub>e</sub>	20,0 (n=10)	33,3 (n=9)	11,1 (n=9)	0,0 (n=12)	0,0 (n=10)	14,3 (n=14)
%R HCMonf	-	-	-	-	-	0,0 (n=1)
%R POVISA	25,0 (n=8)	0,0 (n=5)	0,0 (n=3)	9,1 (n=11)	16,7 (n=12)	0,0 (n=8)

### Aminoglucósidos. Gentamicina

En 2018, se estudió la sensibilidad de *P. aeruginosa* a gentamicina en 234 aislamientos y el porcentaje de aislamientos resistentes fue del 7,7%. No hubo aislamientos resistentes en menores de 15 años y los porcentajes de resistencias según los grupos de edad no siguieron ningún patrón. No hubo diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de resistencias entre hombres (8,5%) y mujeres (5,8%).

**RESUMEN INFORME SOGAMIC SOBRE RESISTENCIAS A ANTIMICROBIANOS EN GALICIA 2018**

En el Anexo 2 figuran las tasas de incidencia de *P. aeruginosa* resistentes /10<sup>5</sup>-hab por grupo de edad y las tasas de resistencias a gentamicina fueron más elevadas a partir de los 65 años.

En la tabla 2-9 se muestra la evolución de los aislamientos en los que se estudió sensibilidad a gentamicina, así como el porcentaje global de resistencia tanto en Galicia como por hospital correspondientes al período 2013 a 2018.

Respecto a los hospitales, en el CHUS hubo un 27,0% de aislamientos resistentes a gentamicina en 2018, y ese porcentaje fue estadísticamente significativo, en relación al resto de los hospitales (p<0,0001).

Tabla 2-9. *P. aeruginosa* analizados para gentamicina en el período 2013-2018 y porcentajes de resistencia.

Gentamicina	2013	2014	2015	2016	2017	2018
<b>Nº de aislamientos analizados</b>	173	157	192	213	237	234
<b>%R total Galicia</b>	16,2	17,2	16,1	13,1	7,6	7,7
<b>%R HCBa</b>	-	-	0,0 (n=4)	0,0 (n=5)	0,0 (n=5)	0,0 (n=3)
<b>%R HCCo</b>	0,0 (n=5)	0,0 (n=5)	0,0 (n=3)	16,7 (n=6)	0,0 (n=1)	0,0 (n=6)
<b>%R CHUP</b>	33,3 (n=12)	40,0 (n=25)	21,4 (n=14)	0,0 (n=15)	0,0 (n=14)	0,0 (n=22)
<b>%R CHUAC</b>	8,6 (n=35)	4,0 (n=25)	23,1 (n=52)	14,3 (n=49)	5,7 (n=53)	4,3 (n=47)
<b>%R CHUO</b>	0,0 (n=17)	14,3 (n=21)	0,0 (n=19)	11,5 (n=26)	5,6 (n=18)	14,3 (n=21)
<b>%R CHUS</b>	18,2 (n=33)	6,9 (n=29)	28,6 (n=42)	21,9 (n=32)	20,0 (n=60)	27,0* (n=37)
<b>%R CHUVI</b>	20,0 (n=25)	18,2 (n=22)	4,3 (n=23)	19,3 (n=31)	2,9 (n=35)	4,6 (n=43)
<b>%R HULA</b>	21,4 (n=28)	31,2 (n=16)	9,1 (n=22)	9,5 (n=21)	3,7 (n=27)	0,0 (n=31)
<b>%R HUFe</b>	20,0 (n=10)	11,1 (n=9)	11,1 (n=9)	7,1 (n=14)	0,0 (n=10)	7,1 (n=14)
<b>%R HCMonf</b>	-	-	-	-	-	0,0 (n=1)
<b>%R POVISA</b>	25,0 (n=8)	20,0 (n=5)	0,0 (n=4)	7,1 (n=14)	0,0 (n=14)	0,0 (n=9)

\*: resultados con significación estadística en 2018. Prueba de chi-cuadrado p<0,05.

### **Aminoglucósidos. Tobramicina**

Se estudió la no sensibilidad de *P. aeruginosa* a tobramicina en el año 2018 en 232 aislamientos y el porcentaje de resistentes fue del 4,7%. Respecto a lo notificado sobre las resistencias a aminoglucósidos en la UE, con datos del EARS-N del año 2017, la resistencia media de la UE fue de 13,2% y la del global de España del 12,5%, superiores a Galicia, que por otra parte es similar a la de Portugal, 12,1%. En el EARS-N no especifican qué aminoglucósido se está empleando para hacer la comparación. Galicia, si comparamos resistencia a tobramicina, está en el puesto 9º según el ranking de la UE [rango: 0,0% Islandia-57,6% Rumanía].

No hubo diferencias estadísticamente significativas en los porcentajes de resistencias entre hombres y mujeres, ni un patrón en relación con los grupos de edad, aunque las tasas/100.000 habitantes se incrementan a partir de los 65 años de edad.

En la tabla 2-10 figura la evolución de los aislamientos en los que se estudió sensibilidad a tobramicina, así como el porcentaje global de resistencia tanto en Galicia como por hospital y su comparación con los datos del EARS-N para España correspondientes al período 2013 a 2018.

Los aislamientos no sensibles en el CHUS fueron del 21,6%, superiores en relación al resto de los hospitales y esa diferencia es estadísticamente significativa ( $p < 0,0001$ ).

La concordancia entre las resistencias a gentamicina y tobramicina fue moderada ( $\kappa = 0,53$ , IC95%: 0,17-0,89).

### **Aminoglucósidos. Amikacina**

En 2018 se estudió la sensibilidad de *P. aeruginosa* a amikacina en 177 aislamientos, 75,6% del total de los aislamientos de ese año ( $n=234$ ) y no se identificó ninguna cepa resistente a amikacina.



RESUMEN INFORME SOGAMIC SOBRE RESISTENCIAS A ANTIMICROBIANOS EN GALICIA 2018

Tabla 2-10. *P. aeruginosa* analizados para tobramicina en el período 2013-2018 y porcentajes de resistencia.

Tobramicina	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Nº de aislamientos analizados	172	155	188	208	235	232
%R total Galicia	9,9	12,9	13,3	10,6	6,8	4,7
%R EARS-Net España	14,9	16,5	16,4	15,3	12,5	-
%R HCBA	-	-	0,0 (n=4)	20,0 (n=5)	0,0 (n=5)	0,0 (n=3)
%R HCCo	0,0 (n=5)	0,0 (n=5)	0,0 (n=3)	0,0 (n=6)	0,0 (n=1)	0,0 (n=6)
%R CHUP	33,3 (n=12)	40,0 (n=25)	7,7 (n=13)	0,0 (n=15)	0,0 (n=15)	0,0 (n=20)
%R CHUAC	2,9 (n=35)	4,0 (n=25)	19,2 (n=52)	12,2 (n=49)	5,7 (n=53)	0,0 (n=47)
%R CHUO	0,0 (n=17)	4,76 (n=21)	0,0 (n=19)	7,7 (n=26)	0,0 (n=18)	0,0 (n=21)
%R CHUS	9,1 (n=33)	6,9 (n=29)	26,2 (n=42)	15,6 (n=32)	20,0 (n=60)	21,6* (n=37)
%R CHUVI	8,0 (n=25)	15,8 (n=19)	4,8 (n=21)	16,7 (n=30)	0,0 (n=34)	4,6 (n=43)
%R HULA	17,9 (n=28)	11,8 (n=17)	4,5 (n=22)	9,5 (n=21)	3,7 (n=27)	0,0 (n=31)
%R HUFé	10,0 (n=10)	11,1 (n=9)	11,1 (n=9)	0,0 (n=12)	0,0 (n=10)	7,1 (n=14)
%R HCMonf	-	-	-	-	-	0,0 (n=1)
%R POVISA	14,3 (n=7)	0,0 (n=5)	0,0 (n=3)	8,3 (n=12)	0,0 (n=12)	0,0 (n=9)

\*: resultados con significación estadística en 2018. Prueba de chi-cuadrado  $p < 0,05$ .

### Polimixinas: colistina.

En 2018 se estudió la sensibilidad de *P. aeruginosa* a colistina en 209 aislamientos, de ellos hubo 3 cepas resistentes (1,4%). Los hospitales de procedencia de los aislamientos resistentes fueron CHUS, CHUVI y HULA. Todos los aislamientos se produjeron en hombres sin un patrón fijo respecto a la edad, dos cepas se aislaron en personas del grupo de 65 a 74 años y la otra en el de 15 a 44 años.

En 2017 se aislaron 4 cepas de *P. aeruginosa* resistentes a colistina, 1,9% (n=210), tres en hombres y la otra en una mujer, todas en mayores de 45 años. Los hospitales de procedencia de las cepas fueron CHUVI (n=3) y CHUAC (n=1).

En 2016 se aisló solamente una cepa de *P. aeruginosa* resistente a colistina (n=174), en un hombre del grupo de edad de 75 años y más procedente del CHUO.

En 2015 se aislaron dos cepas de *P. aeruginosa* resistentes a colistina, 1,2% del total (n=164). Una fue aislada en un hombre y la otra en una mujer mayores de 65 años. Los hospitales de procedencia de las cepas fueron CHUS y HULA.

En 2014 se aislaron 2 cepas de *P. aeruginosa* resistentes a colistina, 1,4% (n=142), en el período de edad comprendido entre 45 a 74 años, ambas procedentes del CHUO.

En 2013 no hubo *P. aeruginosa* resistentes a colistina (n=136).

### **Multirresistencia.**

Se seleccionaron los antibióticos a testar en relación a los que tiene el EARS-N 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).

Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 2-11. Destaca que en el EARS-N con datos de 2017, el 10,9% en España y el 13,3% como media en la UE tenían resistencia a 3 o más grupos de los antibióticos vigilados para la multirresistencia [rango: 0,0% Islandia-59,1% Rumanía]. En Galicia estos porcentajes en 2018 son del 4,8% la resistencia triple, 2,6% la resistencia cuádruple y 0,9% la total, lo cual supone un 8,3% de resistencia a tres o más grupos de antibióticos, y nos sitúa en el puesto 14º según el informe EARS-N. En el año 2017, los datos en Galicia de los porcentajes de resistencia a tres o más de los antibióticos seleccionados para el análisis de la multirresistencia fueron superiores a los del 2018, 10,7%, similares a los del global de España para ese mismo año. En el momento de la elaboración de este informe todavía no se habían publicado los datos del EARS-N referentes al año 2018. (tabla 2-11).

RESUMEN INFORME SOGAMIC SOBRE RESISTENCIAS A ANTIMICROBIANOS EN GALICIA 2018

Tabla 2-11. Sensibilidad combinada de *P. aeruginosa* en 2017-2018

	<b>2017</b>	<b>2018</b>
<b>Sensibles a todos</b>	<b>67,4</b>	<b>66,2</b>
<b>Resistencia única</b>	<b>17,8</b>	<b>19,0</b>
Ceftazidima	2,1	0,0
Fluorquinolonas	5,6	12,1
Carbapenemes	8,1	6,1
Piperacilina/tazobactam	0,9	0,9
Aminoglucósidos	0,4	0,0
<b>Resistencia doble</b>	<b>4,7</b>	<b>6,5</b>
Fluorquinolonas+aminoglucósidos	0,9	0,0
Piperacilina/tazobactam+ceftazidima	0,4	2,6
Fluorquinolonas+carbapenemes	3,4	3,0
Aminoglucósidos+carbapenemes	0,0	0,0
Piperacilina/tazobactam+carbapenemes	0,0	0,0
Piperacilina/tazobactam+fluorquinolonas	0,0	0,4
Ceftazidima+carbapenemes	0,0	0,0
Fluorquinolonas+ceftazidima	0,0	0,4
Piperacilina/tazobactam+aminoglucosidos	0,0	0,0
Ceftazidima+aminoglucosidos	0,0	0,0
<b>Resistencia triple</b>	<b>5,1</b>	<b>4,8</b>
Fluorquinolonas+aminoglucósidos+carbapenemes	2,1	2,2
Piperacilina/tazobactam+ceftazidima+carbapenemes	0,9	0,9
Piperacilina/tazobactam+fluorquinolonas+aminoglucósidos	0,0	0,0
Piperacilina/tazobactam+fluorquinolonas+ceftazidima	1,7	0,4
Piperacilina/tazobactam+fluorquinolonas+carbapenemes	0,4	0,4
Fluorquinolonas+ceftazidima+aminoglucosidos	0,0	0,4
Fluorquinolonas+ceftazidima+carbapenemes	0,0	0,4
Piperacilina/tazobactam+carbapenemes+aminoglucosidos	0,0	0,0
Piperacilina/tazobactam+ceftazidima+aminoglucosidos	0,0	0,0
Ceftazidima+aminoglucosidos+carbapenemes	0,0	0,0
<b>Resistencia cuádruple</b>	<b>4,7</b>	<b>2,6</b>
Piperacilina/tazobactam+fluorquinolonas+aminoglucósidos+carbapenemes	0,0	0,0
Fluorquinolonas+ceftazidima+aminoglucósidos+carbapenemes	0,0	0,0
Ceftazidima+fluorquinolonas+piperacilina/tazobactam+aminoglucósidos	2,6	1,3
Piperacilina/tazobactam+fluorquinolonas+ceftazidima+carbapenemes	2,1	1,3
<b>Resistentes a todos</b>	<b>0,9</b>	<b>0,9</b>

## Capítulos 3 y 4

### Resistencia en *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli* en Galicia durante 2013 a 2018

**Introducción. Mecanismos de resistencia. Resultados.**

#### INTRODUCCIÓN

*Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* pertenecen a la familia *Enterobacteriaceae*. *Escherichia coli* es 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.

*Klebsiella pneumoniae* 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 penicilinasas específica, la betalactamasa de clase A: SHV-1, su hiperproducción, genera resistencia a cefalosporinas de 1G, 2G (excepto cefoxitina) y sensibilidad disminuida a la asociación

amoxicilina-ác.clavulánico, incluso puede observarse una resistencia de bajo nivel a ceftazidima.

Las **betalactamasas de espectro extendido** (BLEE), presentes en *E. coli* y *K. pneumoniae* son enzimas de codificación mayoritariamente plasmídica que inactivan esencialmente penicilinas y cefalosporinas. Exceptuando la familia cefamicinas (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 expansión en *E. coli* y *K. pneumoniae* en España del tipo CTX-M-15 y SHV-12 alcanzando prevalencias globales del 15% en ambas especies.

Las **betalactamasas no sensible a inhibidores** (IRT), variantes mutacionales puntuales de TEM-1, TEM-2 y SHV-1, afectan a penicilinas y asociaciones con inhibidores, pero no afectan a cefalosporinas y carbapenémicos. Se describen sobre todo en cepas de *E. coli* de origen urinario. Además también existen betalactamasas **AmpC** codificadas en plásmidos que pueden portar tanto *E. coli* como *K. pneumoniae*, entre otras Enterobacterias, las más frecuentes son CIT y DHA y se comportan como hiperproductores de AmpC-cromosómica. Desde el punto de vista epidemiológico las AmpC-plasmídicas tienen mayor trascendencia que las AmpC cromosómicas debido a su capacidad de diseminación tanto en el ambiente nosocomial como en la comunidad.

Las enzimas tipo **OXA** presentan gran heterogenicidad respecto a los antibióticos que hidrolizan. Así unas se comportan como  $\beta$ -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.

## CAPÍTULO 3

### RESULTADOS DE *Klebsiella pneumoniae*

En el año 2018 se aislaron 548 cepas de *K. pneumoniae* en sangre (n=545) o LCR (n=3). Los aislamientos en LCR fueron muy escasos, por lo cual ese dato es poco valorable. Los aislamientos se produjeron fundamentalmente en el sexo masculino (el índice de masculinidad en 2018 fue de 2,17). Los aislamientos fueron más frecuentes en personas de 75 y más años, en 2018 supusieron el 48% del total.

Durante los años 2013 a 2018 se estudiaron 2.485 aislamientos de *K. pneumoniae* en muestras de sangre (n=2466) o de LCR (n=19). El resumen de los aislamientos por sexo, índice de masculinidad y grupo de edad en los diferentes años del estudio se muestran en la tabla 3-1. Se observa como el número de aislamientos fue aumentando a lo largo del período en muestras de sangre, manteniéndose estables en muestras de LCR. En la tabla 3-1 también se puede observar como el total de los aislamientos se duplicó en 2018 respecto a 2013 (276 vs.548).

Tabla 3-1. Aislamientos de *K. pneumoniae* en sangre o LCR en 2013-2018. Datos generales

Variable	2013	2014	2015	2016	2017	2018
<b>Hombres</b>	176	181	244	339	328	375
<b>Mujeres</b>	100	110	146	148	164	173
<b>IM</b>	1,76	1,65	1,67	2,29	2,00	2,17
<b>0 a 4 años</b>	5	2	5	11	10	3
<b>5 a 14 años</b>	0	1	0	1	1	6
<b>15 a 44 años</b>	20	26	22	27	38	29
<b>45 a 64 años</b>	69	63	91	121	125	124
<b>65 a 74 años</b>	51	73	96	125	127	123
<b>75 y más años</b>	131	126	176	202	192	263
<b>% 75 y más años</b>	47,5	43,3	45,1	41,5	38,9	48,0
<b>Muestra sangre</b>	273	289	385	484	490	545
<b>Muestra LCR</b>	3	2	5	3	3	3
<b>Total aislamientos</b>	276	291	390	487	493	548

IM: Índice de Masculinidad

Los datos de los aislamientos de *K. pneumoniae* por hospital se muestran en la tabla 3-2, en donde se observa que en el año 2018 se aislaron más cepas de *K. pneumoniae* en todos los hospitales excepto, en el CHUS, CHUVI y HcBa, en donde disminuyen. En el CHUAC el número de cepas de *K. pneumoniae* aisladas en 2018 es alrededor de un 30% superior al de 2017,



también destaca el incremento en el HCCo, que ha duplicado el número de aislamientos en 2018 respecto a 2017.

Tabla 3-2. Aislamientos de *K. pneumoniae* en sangre o LCR en 2013-2018 por hospital

Hospital	2013	2014	2015	2016	2017	2018
CHUAC	51	56	81	69	73	101
CHUO	44	46	52	55	60	68
CHUP	27	26	36	36	33	45
CHUS	52	58	100	125	116	101
CHUVI	46	41	51	111	111	105
HCBa	-	-	7	3	10	9
HCCO	6	7	5	11	8	19
HUFe	12	15	17	20	19	26
HCMonf	-	-	-	-	-	3
HULA	30	33	36	38	42	46
POVISA	8	9	5	19	21	25

Se analizaron las tasas de *K. pneumoniae* resistente a los antibióticos estudiados por 10<sup>5</sup> habitantes por sexo y se muestran en la tabla 3-1 del Anexo 3. Al igual que el número de aislamientos, las tasas de resistencia/10<sup>5</sup>-hab durante 2018 son muy superiores en hombres en todos los antibióticos analizados, duplicando, triplicando o incluso, cuadruplicando las tasas respecto a las mujeres. Eso ocurre también en los otros años de seguimiento, 2013 a 2017.

Las tasas de resistencia/10<sup>5</sup>-hab de los aislamientos de *K. pneumoniae* por grupo de edad para cada antibiótico analizado desde 2013 a 2018 se muestran en la tabla 3-2 del Anexo 3. En el año 2018 estas tasas se incrementan a medida que lo hace la edad y así como casi la mitad de los aislamientos de *K. pneumoniae* se produjeron en personas de 75 o más años, las tasas de resistencia/10<sup>5</sup>-hab también fueron muy superiores en este grupo de edad.

### **Quinolonas: ciprofloxacino.**

Durante 2018 el número de cepas analizadas para ciprofloxacino fue de 548. El porcentaje de aislamientos resistentes de *K. pneumoniae* a ciprofloxacino en 2018 fue 28,1%. A lo largo del período 2013 a 2018 se incrementa el número de aislamientos. En Galicia, desde el año 2015 tenemos un porcentaje de resistencias superior al 26,7% de los aislamientos, mayor que el notificado en el global de España según los informes del EARS-N para 2017 que era de 22,6% (tabla 3-3).

Respecto al sexo, las tasas de incidencia de resistencia de *K. pneumoniae* a ciprofloxacino/10<sup>5</sup>-hab son muy superiores en hombres que en mujeres (tabla 3-1 del Anexo 3); y respecto a la edad

RESUMEN INFORME SOGAMIC SOBRE RESISTENCIAS A ANTIMICROBIANOS EN GALICIA 2018

las resistencias se incrementan a lo largo que lo hace la edad con valores máximos en 2016 en 75 años y más en los cuales la tasa de incidencia fue 24,3, la máxima de todo el período. Le sigue la tasa del año 2018 en personas de 75 años o mayores con una incidencia de 21,53. ( Anexo 3).

La prevalencia de resistencias de *K. pneumoniae* a ciprofloxacino por grupo de edad es nula en el grupo de 0 a 4 años, 16,7% en el de 5 a 14 años, 17,2% en el de 15 a 44 años, 24,2% en el de 45 a 64 años, 25,2% en el de 65 a 74 años y 33,8% en el de 75 años y más.

En el análisis de las resistencias a ciprofloxacino según el hospital de procedencia se aprecia que en el año 2018 aquellos donde hubo mayores porcentajes de aislamientos resistentes fueron el CHUS (41,6%), el CHUVI (37,1%) y el HUFé (30,77%) y las diferencias fueron estadísticamente significativas, en el CHUS y en el CHUVI, en relación al resto de los hospitales,  $p=0,0008$  y  $p=0,02$ , respectivamente.

Tabla 3-3. *K. pneumoniae* analizados para ciprofloxacino en el período 2013-2018.

Ciprofloxacino	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Nº de aislamientos analizados	276	291	390	486	493	548
%R total Galicia	20,6	18,6	26,7	36,8	30,8	28,1
%R EARS-Net España	21,8	18,6	21,6	22,7	22,6	-
%R HCBA	-	-	28,6 (n=7)	0,0 (n=3)	20,0 (n=10)	33,3 (n=9)
%R HCCo	0 (n=6)	28,6 (n=7)	60,0 (n=5)	27,3 (n=11)	25,0 (n=8)	26,3 (n=19)
%R CHUP	22,2 (n=27)	23,1 (n=26)	2,8 (n=36)	27,8 (n=36)	21,2 (n=33)	15,6 (n=45)
%R CHUAC	15,7 (n=51)	10,7 (n=56)	32,1 (n=81)	31,9 (n=69)	24,7 (n=73)	20,8 (n=101)
%R CHUO	29,5 (n=44)	19,6 (n=46)	19,2 (n=52)	16,4 (n=55)	31,7 (n=60)	26,5 (n=68)
%R CHUS	26,9 (n=52)	29,3 (n=58)	48,0 (n=100)	59,2 (n=125)	47,4 (n=116)	41,6* (n=101)
%R CHUVI	19,6 (n=46)	9,8 (n=41)	17,7 (n=51)	43,6 (n=110)	38,7 (n=111)	37,1* (n=105)
%R HULA	13,3 (n=30)	27,3 (n=33)	11,1 (n=36)	23,7 (n=38)	4,8 (n=42)	15,2 (n=46)
%R HUFé	16,7 (n=12)	0,0 (n=15)	5,9 (n=17)	15,0 (n=20)	21,0 (n=19)	30,8 (n=26)
%R HCMonf	-	-	-	-	-	0,0 (n=3)
%R POVISA	12,50 (n=8)	11,1 (n=9)	0,0 (n=5)	5,3 (n=19)	0,0 (n=21)	16,0 (n=25)

\*: resultados con significación estadística. Prueba de chi-cuadrado  $p<0,05$ .

**Cefalosporinas: cefotaxima.**

El número de aislamientos de *K. pneumoniae* en los que se estudió cefotaxima en 2018 fue de 545. De éstas, en 2018 el 26,2% fueron resistentes. El porcentaje de resistencias globales anuales así como su comparación con los datos de España, publicados en los informes del EARS-N, y el porcentaje de aislamientos resistentes en cada hospital se muestran en la tabla 3-4. La prueba de tendencia lineal del incremento de las resistencias de *K. pneumoniae* a cefotaxima a lo largo del período 2013-2018 fue estadísticamente significativa, aunque en 2018 hubo un descenso de 4,2 puntos porcentuales de los aislamientos resistentes respecto a 2017.

Respecto al sexo, las tasas de aislamiento resistentes de *K. pneumoniae* a cefotaxima en 2018 cuatriplicó en hombres a la de mujeres, lo mismo que en 2017 y en 2015 (tabla 3-1, Anexo 3). Respecto a la edad, en 2018 la tasa de incidencia/10<sup>5</sup>-hab de las cepas de *K. pneumoniae* resistentes fueron 20,68 en el grupo de 75 años y más, muy superiores al resto dado que en el grupo de 65 a 74 años la tasa fue de 9,07, en el de 45 a 64 de 3,57, en el de 15 a 44 de 0,87, en el de 5 a 14 de 1,77 y en el de 0 a 4 años de 1,03 casos/10<sup>5</sup>-habitantes. Las tasas de incidencia en los diferentes años entre 2013 y 2018 por grupos de edad pueden observarse en la tabla 3-2 del Anexo 3.

La prevalencia de resistencias por grupo de edad durante el año 2018 fue superior en los más jóvenes, grupo de 0 a 4 años 33,3% y grupo de 5 a 14 años, 66,7%. En el resto de grupos de edad el porcentaje de *K. pneumoniae* resistentes a cefotaxima fue del 27,6% en el grupo de 15 a 44 años, 23,1% en el de 45 a 64 años, 23,6% en el de 65 a 74 años y 27,8% en el de 75 años y más.

Respecto a la homogeneidad de las resistencias entre los hospitales en el año 2018 (tabla 3-4), destacan con una mayor proporción de aislamientos resistentes estadísticamente significativos el CHUS (43,6%, p<0,0001) y el CHUVI (35,9%, p=0,01) y con menos aislamientos resistentes el CHUP (11,1%, p=0,01) y el HULA (13,0%, p=0,03).

Respecto a los mecanismos de resistencia, a lo largo del período del estudio (2015 a 2018) se informó presencia de BLEE en 278 aislamientos, de los cuales en 36 se asociaron a otros mecanismos de resistencias: BLEE+carbapenemasas (n=35) y BLEE+cefalosporinasas (n=1). Los hospitales que comunicaron cepas productoras de BLEE fueron CHUP (n=18), CHUAC (n=25), CHUO (n=32), CHUS (n=119), CHUVI (n= 38), HFe (n=10), POVISA (n=10) y HULA (n=17), HCBa (n=4) y HCCo (n=5). En el año 2018 se identificaron BLEE en 98 aislamientos, lo cual supone un 35,25% del total de las cepas en las que se informó presencia de BLEE, de modo que los hospitales en los cuales se notificó dicho mecanismo de resistencia fueron: CHUS (n=28), CHUVI (n=26), CHUAC (n=13), CHUO (n=12), POVISA (n=6), HULA (n=5), HUFa (n=4), HCCo (n=4),

HCBa (n=2) y CHUP (n=2). El dato de los aislamientos de *K. pneumoniae* productores de BLEE puede estar sesgado, debido a que en muchos casos puede que no se informe en todos los hospitales.

Tabla 3-4. *K. pneumoniae* analizados para cefotaxima en el período 2013-2018.

Cefotaxima	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Nº de aislamientos analizados	276	289	385	481	487	545
%R total Galicia	13,4	14,2	22,6	35,8	30,4	26,2
%R EARS-Net España	19,8	18,0	20,3	22,4	21,4	-
%R HCBa	-	-	0,0 (n=7)	0,0 (n=3)	20,0 (n=10)	22,2 (n=9)
%R HCCo	0,0 (n=6)	28,6 (n=7)	20,0 (n=5)	18,2 (n=11)	25,0 (n=8)	21,1 (n=19)
%R CHUP	14,8 (n=27)	23,1 (n=26)	0,0 (n=36)	27,8 (n=36)	24,2 (n=33)	11,1* (n=45)
%R CHUAC	9,8 (n=51)	14,3 (n=56)	31,3 (n=80)	27,9 (n=68)	21,9 (n=73)	21,8 (n=101)
%R CHUO	11,4 (n=44)	4,4 (n=46)	11,5 (n=52)	10,9 (n=55)	28,3 (n=60)	19,1 (n=68)
%R CHUS	21,1 (n=52)	22,8 (n=57)	46,8 (n=96)	61,6 (n=125)	52,2 (n=115)	43,6* (n=101)
%R CHUVI	15,2 (n=46)	7,3 (n=41)	11,8 (n=51)	43,4 (n=106)	35,8 (n=106)	35,9* (n=103)
%R HULA	6,7 (n=30)	15,6 (n=32)	5,6 (n=36)	21,1 (n=38)	2,4 (n=42)	13,0* (n=46)
%R HUFé	16,7 (n=12)	0,0 (n=15)	5,9 (n=17)	10,0 (n=20)	15,8 (n=19)	15,4 (n=26)
%R HCMonf	-	-	-	-	-	0,0 (n=3)
%R POVISA	12,5 (n=8)	22,2 (n=9)	20,0 (n=5)	10,5 (n=19)	4,8 (n=21)	25,0 (n=24)

\*: resultados con significación estadística. Prueba de chi-cuadrado  $p < 0,05$ .

### Cefalosporinas: cefepime.

En 2018, se analizó sensibilidad a cefepime en 546 aislamientos de *K. pneumoniae*. El porcentaje de aislamientos resistentes durante 2018 fue del 25,8%. El porcentaje de resistencias globales anuales y el porcentaje de aislamientos de *K. pneumoniae* resistentes a cefepime en cada hospital se muestran en la tabla 3-5. Las resistencias se llegaron casi a triplicar en 2016 (34,2%) frente a 2013 (12,0%), en 2017 disminuyó el porcentaje de resistencias al 28,9% y en 2018 continuó disminuyendo hasta el 25,8%. La incidencia de las resistencias de *K. pneumoniae* a cefepime fueron más frecuentes en el sexo masculino, en 2018 (7,92 aislamientos resistentes/10<sup>5</sup>-hab en

hombres frente a 2,71 aislamientos resistentes/10<sup>5</sup>-hab, en mujeres) y en los de 75 y más años (ver Anexo 3).

El porcentaje de resistencias en 2018 por grupo de edad fue del 0% en el grupo de 0 a 4 años, del 66,7% en el de 5 a 14 años, de 27,6% en el de 15 a 44 años, del 24,2% en el de 45 a 64 años, del 23,8% en el de 65 a 74 años y del 26,7% en el de 75 años y más.

Como pasó en cefotaxima, durante el año 2018, las resistencias de *K. pneumoniae* a cefepime fueron más frecuentes en el CHUS (44,0%, p<0,0001) y en el CHUVI (35,6%, p=0,01), pero hubo hospitales donde las resistencias fueron estadísticamente inferiores al resto: CHUP (11,1%, p=0,01), y HULA (8,7%, p=0,005).

Como se puede esperar y en consonancia con los informes previos de este grupo de trabajo, la concordancia entre las sensibilidades de cefepime y cefotaxima es muy buena, de modo que el índice kappa durante el año 2018 es de 0'95 [IC95%: 0'93-0'96], la resistencia a uno implica la resistencia al otro.

Tabla 3-5. Aislamientos de *K. pneumoniae* analizados para cefepime y porcentaje de resistencias totales y en los diferentes hospitales en el período 2013-2018.

Cefepime	2013	2014	2015	2016	2017	2018
<b>Nº de aislamientos analizados</b>	274	289	378	480	492	546
<b>%R total Galicia</b>	12,0	12,8	22,2	34,2	28,9	25,8
<b>%R HCBa</b>	-	-	0,0 (n=7)	0,0 (n=3)	10,0 (n=10)	22,2 (n=9)
<b>%R HCCo</b>	0,0 (n=6)	28,6 (n=7)	20,0 (n=5)	18,2 (n=11)	25,0 (n=8)	21,1 (n=19)
<b>%R CHUP</b>	11,1 (n=27)	20,0 (n=25)	0,0 (n=36)	8,3 (n=36)	15,6 (n=32)	11,1* (n=45)
<b>%R CHUAC</b>	7,8 (n=51)	12,5 (n=56)	29,6 (n=81)	27,5 (n=69)	20,6 (n=73)	20,8 (n=101)
<b>%R CHUO</b>	11,4 (n=44)	4,4 (n=46)	9,6 (n=52)	10,9 (n=55)	26,7 (n=60)	19,1 (n=68)
<b>%R CHUS</b>	19,2 (n=52)	19,0 (n=58)	51,1 (n=90)	66,7 (n=122)	48,3 (n=116)	44,0* (n=100)
<b>%R CHUVI</b>	13,0 (n=46)	7,5 (n=40)	8,2 (n=49)	44,9 (n=107)	38,7 (n=111)	35,6* (n=104)
<b>%R HULA</b>	6,9 (n=29)	15,2 (n=33)	5,6 (n=36)	21,1 (n=38)	0,0 (n=42)	8,7* (n=46)
<b>%R HUFe</b>	18,2 (n=11)	6,7 (n=15)	5,9 (n=17)	10,0 (n=20)	15,8 (n=19)	15,4 (n=26)
<b>%R HCMonf</b>	-	-	-	-	-	0,0 (n=3)
<b>%R POVISA</b>	12,5 (n=8)	11,1 (n=9)	20,0 (n=5)	10,5 (n=19)	4,8 (n=21)	28,0 (n=25)

### **Carbapenemes. Imipenem**

En 2018 se estudió la resistencia de *K. pneumoniae* a imipenem en 547 aislamientos. El porcentaje de aislamientos resistentes a imipenem en 2018 fue del 9,5%. La prueba de tendencia lineal muestra que el incremento de las resistencias de *K. pneumoniae* a imipenem fue estadísticamente significativo a lo largo del período 2013-2018 ( $p < 0,0001$ ). En el año 2013 el porcentaje de aislamientos resistentes fue del 0,7%, incrementándose bruscamente en 2015 hasta alcanzar el 10,3% que se incrementó al 18,3% en 2016. A partir de ese año comienza a descender paulatinamente en 2017 y 2018. El porcentaje de resistencias globales anuales así como su comparación con los datos de España, publicados en los informes del EARS-N, y el porcentaje de aislamientos resistentes en cada hospital se muestran en la tabla 3-6.

Respecto al sexo, en el año 2018 la tasa de aislamientos de *K. pneumoniae* resistentes a imipenem/10<sup>5</sup> habitantes supusieron el doble en el sexo masculino (2,69 aislamientos resistentes/10<sup>5</sup>hab) que en el sexo femenino (1,21 aislamientos resistentes/10<sup>5</sup>hab). Respecto a la edad, los aislamientos de *K. pneumoniae* resistentes a imipenem en 2018 fueron más frecuentes en las personas de 75 años y más (5,66 aislamientos resistentes/10<sup>5</sup>hab) seguidos de los de 65 a 74 años (4,69 aislamientos resistentes/10<sup>5</sup>hab), de los de 45 a 64 años (1,78 aislamientos resistentes/10<sup>5</sup>hab) y de los de 15 a 44 años (0,33 aislamientos resistentes/10<sup>5</sup>hab). Durante el año 2018 no hubo aislamientos de *K. pneumoniae* resistentes a imipenem en menores de 15 años. Ver Anexo 3.

Respecto a la prevalencia de las resistencias por grupo de edad durante el año 2018, no hubo ninguna cepa resistente en menores de 15 años, en el grupo de 15 a 44 años el porcentaje de resistencia a imipenem fue del 10,3%, en el de 45 a 64 años del 11,3%, la cifra de máxima prevalencia fue en el grupo de 65 a 74 años, 12,2%, que disminuyó al 7,6% en el de 75 años.

Al comparar los datos de Galicia con los del EARS-N a partir del año 2015, las resistencias a imipenem fueron muy superiores a las del global de España publicadas en el EARS-N y a la media de la Unión Europea. Sin embargo, cabe destacar que no hubo homogeneidad de resistencias a carbapenems entre los hospitales, de modo que en el año 2018 en los hospitales: HCBa, HCCo, CHUO, HULA, HCMonf, HFe no hubo ningún aislamiento resistente. Los hospitales donde hubo un mayor número de aislamientos resistentes en 2018 fueron: el CHUS (9,9%) y el CHUVI (33,3%) (tabla 3-7). En estos hospitales se declararon brotes por *K. pneumoniae* productora de carbapenemasas (datos no mostrados). Si bien en el CHUS los porcentajes de resistencia descendieron desde 31,7% en 2016 a 15,5% en 2017 y 9,9% en 2018, lo cual tiene que ver con los brotes.

RESUMEN INFORME SOGAMIC SOBRE RESISTENCIAS A ANTIMICROBIANOS EN GALICIA 2018

Se detectó presencia de carbapenemasas en 257 aislados y el tipo de carbapenemasas figura en la tabla 3-7. Así mismo cabe destacar que en 35 aislados se combinaron la presencia de carbapenemasas con la presencia de BLEE. Los hospitales donde se identificaron la mayoría de las cepas productoras de carbapenemasas fueron el CHUAC, donde hubo un brote por OXA-48, el CHUS donde el brote fue fundamentalmente por metalo-betalactamasas y el CHUVI, en donde el brote fue por OXA-48.

Tabla 3-6. Aislamientos de *K. pneumoniae* analizados para imipenem y porcentaje de resistencias totales y en los diferentes hospitales en el período 2013-2018. Comparación con los datos del EARS-N en España.

Imipenem	2013	2014	2015	2016	2017	2018
<b>Nº de aislamientos analizados</b>	274	291	389	485	493	547
<b>%R total Galicia</b>	0,7	1,4	10,3	18,3	13,8	9,5
<b>%R EARS-Net España</b>	1,6	2,3	2,2	2,1	2,7	-
<b>%R HCBa</b>	-	-	0,0 (n=7)	0,0 (n=3)	0,0 (n=10)	0,0 (n=9)
<b>%R HCCo</b>	0,0 (n=6)	14,3 (n=7)	0,0 (n=5)	0,0 (n=11)	0,0 (n=8)	0,0 (n=19)
<b>%R CHUP</b>	0,0 (n=27)	3,9 (n=26)	0,0 (n=36)	2,8 (n=36)	3,0 (n=33)	2,2 (n=45)
<b>%R CHUAC</b>	3,9 (n=51)	1,8 (n=56)	14,8 (n=81)	7,2 (n=69)	11,0 (n=73)	4,9 (n=101)
<b>%R CHUO</b>	0,0 (n=44)	0,0 (n=46)	0,0 (n=52)	0,0 (n=55)	8,3 (n=60)	0,0 (n=68)
<b>%R CHUS</b>	0,0 (n=52)	1,7 (n=58)	27,3 (n=99)	31,7 (n=123)	15,5 (n=116)	9,9 (n=101)
<b>%R CHUVI</b>	0,0 (n=46)	0,0 (n=41)	2,0 (n=51)	37,8 (n=111)	32,4 (n=111)	33,3 (n=105)
<b>%R HULA</b>	0,0 (n=29)	0,0 (n=33)	0,0 (n=36)	2,6 (n=38)	0,0 (n=42)	0,0 (n=46)
<b>%R HUFe</b>	0,0 (n=11)	0,0 (n=15)	0,0 (n=17)	0,0 (n=20)	0,0 (n=19)	0,0 (n=25)
<b>%R HCMonf</b>	-	-	-	-	-	0,0 (n=3)
<b>%R POVISA</b>	0,0 (n=8)	0,0 (n=9)	0,0 (n=5)	5,3 (n=19)	0,0 (n=21)	4,0 (n=25)

Tabla 3-7. Carbapenemasas identificadas por hospital en *K. pneumoniae* 2015-2018

Tipo de mecanismo de resistencia	CHUP	CHUAC	CHUO	CHUS	CHUVI	HULA	POVISA	Total general
Carbapenemasa tipo IMP							1	1
Carbapenemasa tipo OXA-48	3	24	4		109	1	2	143
Carbapenemasas sin filiar			1	25	-	1		27
Carbapenemasas tipo metalo-betalactamasas				78				78
Carbapenemasas tipo OXA	3							3
Carbapenemasas tipo KPC	2				2			4
NDM+OXA-48				1				1
<b>Total general</b>	<b>8</b>	<b>24</b>	<b>5</b>	<b>104</b>	<b>111</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>257</b>

### Carbapenemes. Ertapenem

En 2018, se testó ertapenem en 540 aislamientos de *K. pneumoniae*, y el porcentaje de aislamientos resistentes en ese año fue del 13,0%.

Los datos globales de resistencias por año y por hospital se muestran en la tabla 3-8. En los años 2013 y 2014 el porcentaje de *K. pneumoniae* resistente a ertapenem fue del 4%, pero a partir del año 2015 aumentaron hasta el 24,4% en 2016 para disminuir paulatinamente hasta el 13% en el año 2018.

Las resistencias de *K. pneumoniae* a ertapenem en 2018 fueron mucho más frecuentes en el sexo masculino (3,84 vs. 1,43 aislamientos resistentes/10<sup>5</sup> hab). Durante el año 2018 no se aisló ninguna cepa resistente a ertapenem en menores de 15 años, y las tasas de aislamientos de *K. pneumoniae* resistentes a ertapenem/10<sup>5</sup> hab. fueron 0,43 en el grupo de 15 a 44 años, 2,42 en el de 45 a 64 años, 6,25 en el de 65 a 74 años y 7,65 en los de 75 y más años. Para ver la evolución de las tasas por sexo y edad en el período 2013 a 2018, consultar el Anexo 3.

La prevalencia de resistencias de *K. pneumoniae* a ertapenem en el año 2018, fue nula en menores de 15 años, 13,8% en los de 15 a 44 años, 15,8% en los de 45 a 64 años, 16,4% en los de 65 a 74 años y del 10,4% en los de 75 y más años. Destaca como el grupo de edad de 75 años y más fue el más incidente pero no el más prevalente.

Al igual que con imipenem hubo mucha heterogenidad en las resistencias en relación a los hospitales. No se aislaron cepas de *K. pneumoniae* resistentes a ertapenem en 2018 en HCBa, HCCo, CHUO, HUFe y HCMonf (tabla 3-8). Por el contrario en el CHUS (25%) y en el CHUVI (33,7%) hubo un exceso de resistencias en relación al resto.

Respecto a los mecanismos de resistencia informados en los aislamientos de *K. pneumoniae* resistentes a ertapenem en el período 2015-2018 destaca: presencia de BLEE (n=49), BLEE+carbapenemasa sin especificar (n=19), BLEE+carbapenemasa KPC (n=2), BLEE+carbapenemasa OXA-48 (n=9), BLEE+cefalosporinasa (n=1), carbapenemasas tipo



metalo-betalactamasas (n=68), carbapenemasas tipo OXA (n=2), carbapenemasas tipo KPC (n=2), carbapenemasas NDM+OXA-48 (n=1).

La concordancia de las resistencias entre imipenem y ertapenem durante el año 2018 es buena, índice kappa=0,77 [IC 95%: 0,73-0,81].

Tabla 3-8. Aislamientos de *K pneumoniae* analizados para ertapenem y porcentaje de resistencias totales y en los diferentes hospitales en el periodo 2013-2018.

Ertapenem	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Nº de aislamientos analizados	273	287	374	471	408	540
%R total Galicia	4,4	4,5	12,6	24,4	19,3	13,0
%R HCBa	-	-	0,0 (n=7)	0,0 (n=3)	0,0 (n=10)	0,0 (n=9)
%R HCCo	16,7 (n=6)	14,2 (n=7)	0,0 (n=5)	0,0 (n=11)	12,5 (n=8)	0,0 (n=19)
%R CHUP	7,7 (n=26)	4,0 (n=25)	0,0 (n=36)	11,4 (n=35)	13,3 (n=30)	4,7 (n=43)
%R CHUAC	7,8 (n=51)	8,9 (n=56)	21,3 (n=80)	14,7 (n=68)	14,0 (n=77)	6,9 (n=101)
%R CHUO	2,3 (n=44)	0,0 (n=46)	0,0 (n=52)	0,0 (n=55)	10 (n=60)	0,0 (n=68)
%R CHUS	3,8 (n=52)	5,2 (n=58)	30,7 (n=88)	47,5 (n=122)	30,7 (n=114)	25,0 (n=100)
%R CHUVI	4,3 (n=46)	2,5 (n=40)	6,1 (n=49)	40,0 (n=100)	31,7 (n=104)	33,7 (n=101)
%R HULA	0,0 (n=29)	6,5 (n=31)	0,0 (n=35)	5,3 (n=38)	0,0 (n=42)	2,2 (n=46)
%R HUFé	0,0 (n=11)	0,0 (n=15)	0,0 (n=17)	0,0 (n=20)	0,0 (n=19)	0,0 (n=26)
%R HCMonf	-	-	-	-	-	0,0 (n=3)
%R POVISA	0,0 (n=8)	0,0 (n=9)	0,0 (n=5)	5,3 (n=19)	0,0 (n=21)	4,2 (n=24)

### Aminoglucósidos. Gentamicina

En 2018 se estudió sensibilidad a gentamicina en 548 cepas de *K. pneumoniae* aisladas de sangre o LCR. El porcentaje de resistencias de *K. pneumoniae* a gentamicina en 2018 fue del 18,8%.

El porcentaje de aislamientos resistentes de *K. pneumoniae* a gentamicina pasó del 5,8% en el año 2014 al 27,7% en el año 2016 y a partir de ahí descendió paulatinamente al 22,5% en 2017 y al 18,8% en 2018. La cifra del 2018 fue un poco superior a la del global de España del 2017 comunicada por el EARS-N, 17,6%.

Las resistencias son más frecuentes en el sexo masculino, tasa de aislamiento de *K. pneumoniae* resistente a gentamicina/10<sup>5</sup>hab. durante el año 2018 en hombres fue de 5,92 frente a 1,86 en mujeres. Respecto a la edad, en las resistencias en 2018 destaca que las tasas de aislamientos de *K. pneumoniae* resistentes/10<sup>5</sup>hab. fueron mayores en el grupo de 0 a 4 años que en el de 5 a 44 años; a partir de los 45 años se incrementan a medida que lo hace la edad (Ver anexo 3). Por otra parte la prevalencia de la resistencias por grupo de edad durante el año 2018 fue superior en el grupo de 0 a 4 años (33,3%) seguida del grupo de 45 a 64 años (20,2%).

El porcentaje de resistencias por hospitales se muestra en la tabla 3-9. En el hospital HCBa y en el HCMonf no se identificaron aislamientos resistentes en 2018, aunque el número de cepas analizadas es muy bajo, lo cual no permite extraer conclusiones. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas por exceso de resistencias respecto al resto de los hospitales en el CHUS (36,6%, p<0,0001) y en el CHUVI (30,5%, p=0,0007); y por menores porcentajes de resistencia en el CHUP (6,7%, p=0,02), en el CHUAC (10,9%, p=0,02) y en el HULA (6,5%, p=0,02).

### **Aminoglucósidos. Amikacina**

En el año 2018 se analizó la sensibilidad a amikacina en 542 cepas de *K. pneumoniae* aisladas de sangre o LCR. El porcentaje de *K. pneumoniae* resistentes a amikacina en 2018 fue del 8,9%. Destaca en 2018 un descenso marcado del porcentaje de resistencias a amikacina, en relación a 2017 y sobre todo a 2016, año en el cual se identificó el máximo de resistencias, 19,5% (Tabla 3-10).

Las tasas de aislamientos resistentes/10<sup>5</sup>hab. durante el período entre 2013 y 2018 por sexo y grupo de edad se muestran en el Anexo 3, las resistencias son más incidentes en el sexo masculino y en 2018 no hubo ningún aislamiento de *K. pneumoniae* resistente a amikacina en menores de 15 años, y a partir de esa edad aumenta hasta los 65 años para estabilizarse la tasa a partir de esa edad.

**RESUMEN INFORME SOGAMIC SOBRE RESISTENCIAS A ANTIMICROBIANOS EN GALICIA 2018**

Tabla 3-9. Aislamientos de *K. pneumoniae* analizados para gentamicina en 2013-2018.

Gentamicina	2013	2014	2015	2016	2017	2018
<b>Nº de aislamientos analizados</b>	276	291	390	487	493	548
<b>%R total Galicia</b>	8,3	5,8	13,8	27,7	22,5	18,8
<b>%R EARS-Net España</b>	16,0	13,8	16,0	15,5	17,6	-
<b>%R HCBA</b>	-	-	0,0 (n=7)	0,0 (n=3)	0,0 (n=10)	0,0 (n=9)
<b>%R HCCo</b>	0,0 (n=6)	28,6 (n=7)	40,0 (n=5)	9,1 (n=11)	12,5 (n=8)	15,8 (n=19)
<b>%R CHUP</b>	14,8 (n=27)	3,9 (n=26)	2,8 (n=36)	19,4 (n=36)	18,2 (n=33)	6,7* (n=45)
<b>%R CHUAC</b>	3,9 (n=51)	1,8 (n=56)	3,7 (n=81)	5,8 (n=69)	9,6 (n=73)	10,9* (n=101)
<b>%R CHUO</b>	0,0 (n=44)	2,2 (n=46)	3,9 (n=52)	7,3 (n=55)	13,3 (n=60)	13,2 (n=68)
<b>%R CHUS</b>	15,4 (n=52)	8,6 (n=58)	39,0 (n=100)	51,2 (n=1259)	42,2 (n=116)	36,6* (n=101)
<b>%R CHUVI</b>	6,5 (n=46)	2,4 (n=41)	7,8 (n=51)	40,5 (n=111)	31,5 (n=111)	30,5* (n=105)
<b>%R HULA</b>	13,3 (n=30)	15,2 (n=33)	2,8 (n=36)	7,9 (n=38)	7,1 (n=42)	6,5* (n=46)
<b>%R HUFé</b>	8,3 (n=12)	0,0 (n=15)	5,9 (n=17)	5,0 (n=20)	10,5 (n=19)	11,5 (n=26)
<b>%R HCMonf</b>	-	-	-	-	-	0,0 (n=3)
<b>%R POVISA</b>	12,5 (n=8)	11,1 (n=9)	20,0 (n=5)	31,6 (n=19)	0,0 (n=21)	8,0 (n=25)

\*: resultados con significación estadística. Prueba de chi-cuadrado  $p < 0,05$ .

Respecto a la prevalencia de resistencias durante el año 2018, son nulas en menores de 15 años y máximas en el grupo de 45 a 64 años (13,9%). Al contrario que la incidencia disminuye hasta el 6,2% en los de 75 años y más.

Durante el año 2018 solo se aislaron cepas de *K. pneumoniae* resistente a amikacina en los hospitales: CHUP (4,4%, no significativo), CHUAC (2,0%,  $p=0,007$ ), CHUS (17,8%,  $p=0,0004$ ) y CHUVI (25,5%,  $p < 0,0001$ ). En los tres últimos hospitales citados, como se puede observar, existen diferencias estadísticamente significativas en relación al resto de los hospitales.

## RESUMEN INFORME SOGAMIC SOBRE RESISTENCIAS A ANTIMICROBIANOS EN GALICIA 2018

Tabla 3-10. Aislamientos de *K. pneumoniae* analizados para amikacina y porcentaje de resistencias totales y en los diferentes hospitales en el período 2013-2018.

Amikacina	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Nº de aislamientos analizados	275	290	382	477	484	542
%R total Galicia	0,0	0,0	8,9	19,5	15,1	8,7
%R HCBa	-	-	0,0 (n=7)	0,0 (n=3)	0,0 (n=10)	0,0 (n=9)
%R HCCo	0,0 (n=6)	0,0 (n=7)	0,0 (n=5)	0,0 (n=10)	0,0 (n=8)	0,0 (n=19)
%R CHUP	0,0 (n=27)	0,0 (n=26)	0,0 (n=36)	5,6 (n=36)	12,1 (n=33)	4,4 (n=45)
%R CHUAC	0,0 (n=51)	0,0 (n=56)	0,0 (n=81)	0,0 (n=69)	1,4 (n=73)	2,0 (n=101)
%R CHUO	0,0 (n=44)	0,0 (n=46)	0,0 (n=52)	0,0 (n=55)	6,7 (n=60)	0,0 (n=68)
%R CHUS	0,0 (n=52)	0,0 (n=57)	34,0 (n=97)	46,4 (n=125)	36,2 (n=116)	17,8* (n=101)
%R CHUVI	0,0 (n=46)	0,0 (n=41)	2,1 (n=47)	32,4 (n=102)	21,6 (n=102)	25,5* (n=102)
%R HULA	0,0 (n=30)	0,0 (n=33)	0,0 (n=35)	0,0 (n=38)	0,0 (n=42)	0,0 (n=46)
%R HUFe	0,0 (n=11)	0,0 (n=15)	0,0 (n=17)	0,0 (n=20)	0,0 (n=19)	0,0 (n=26)
%R HCMonf	-	-	-	-	-	0,0 (n=3)
%R POVISA	0,0 (n=8)	0,0 (n=9)	0,0 (n=5)	0,0 (n=19)	0,0 (n=21)	0,0 (n=22)

\*: resultados con significación estadística. Prueba de chi-cuadrado  $p < 0,05$ .

La concordancia de las resistencias entre gentamicina y amikacina durante el año 2018 es buena, índice kappa=0,74 [IC 95%: 0,70-0,78].

### Cotrimoxazol.

En 2018 se aislaron 548 cepas de *K. pneumoniae* y el 26,5% de los aislamientos fueron resistentes.

El resumen del número de aislamientos y el porcentaje de resistencias globales y por hospital se muestra en la tabla 3-11. A lo largo del período del estudio se pasó del 18,1% de resistencia en el año 2013 hasta 39,0% en 2016, descendiendo al 26,5% en 2018.

Las tasas de aislamientos resistentes a cotrimoxazol en 2018 muestran que las resistencias son mucho más frecuentes en hombres que en mujeres (8,07 aislamientos resistentes/10<sup>5</sup>-hab. en

**RESUMEN INFORME SOGAMIC SOBRE RESISTENCIAS A ANTIMICROBIANOS EN GALICIA 2018**

hombres vs. 2,85 aislamientos resistentes/10<sup>5</sup>hab. en mujeres). Lo mismo ocurre durante todo el período 2013-2018. Ver Anexo 3.

Respecto a la edad, en 2018 las resistencias en personas de 75 años y más alcanzaron 21,53 aislamientos resistentes/10<sup>5</sup>-hab., muy superiores al grupo de 65 a 74 años, 9,69 aislamientos resistentes/10<sup>5</sup>-hab. En 2018 no hubo aislamientos resistentes a cotrimoxazol en el grupo de 0 a 4 años. (Ver Anexo 3).

La prevalencia de la resistencia respecto a la edad en 2018, mostró que no había resistencia en el grupo de 0 a 4 años, en el de 5 a 14 años fue del 66,7%, y en el resto no hay diferencias.

En el año 2018, en el CHUS (40,6%) hubo un porcentaje mayor de resistencias de *K. pneumoniae* a cotrimoxazol estadísticamente significativo en relación al resto de los hospitales (p=0,0004).

Tabla 3-11. Aislamientos de *K. pneumoniae* analizados para cotrimoxazol y porcentaje de resistencias totales y en los diferentes hospitales en el período 2013-2018.

Cotrimoxazol	2013	2014	2015	2016	2017	2018
<b>Nº de aislamientos analizados</b>	276	290	390	487	420	547
<b>%R total Galicia</b>	18,1	22,1	30,0	39,0	32,1	26,5
<b>%R HCBa</b>	-	-	28,6 (n=7)	0,0 (n=3)	30,0 (n=10)	22,2 (n=9)
<b>%R HCCo</b>	0,0 (n=6)	14,3 (n=7)	20,00 (n=5)	27,3 (n=11)	25,0 (n=8)	22,2 (n=18)
<b>%R CHUP</b>	18,5 (n=27)	30,8 (n=26)	13,9 (n=36)	27,8 (n=36)	27,3 (n=33)	17,8 (n=45)
<b>%R CHUAC</b>	17,7 (n=51)	12,5 (n=56)	37,0 (n=81)	30,4 (n=69)	25,0 (n=77)	24,8 (n=101)
<b>%R CHUO</b>	11,4 (n=44)	26,1 (n=46)	21,2 (n=52)	18,2 (n=55)	25,0 (n=60)	22,1 (n=68)
<b>%R CHUS</b>	25,0 (n=52)	34,5 (n=58)	49,0 (n=100)	61,6 (n=125)	50,0 (n=116)	40,6* (n=101)
<b>%R CHUVI</b>	17,4 (n=46)	10,0 (n=40)	15,7 (n=51)	46,9 (n=111)	36,9 (n=111)	31,4 (n=105)
<b>%R HULA</b>	20,0 (n=30)	27,3 (n=33)	19,4 (n=36)	34,2 (n=38)	4,8 (n=42)	17,4 (n=46)
<b>%R HUFé</b>	25,0 (n=12)	6,7 (n=15)	17,6 (n=17)	15,0 (n=20)	15,8 (n=19)	15,4 (n=26)
<b>%R HCMonf</b>	-	-	-	-	-	0,0 (n=3)
<b>%R POVISA</b>	12,5 (n=8)	22,2 (n=9)	20,0 (n=5)	5,3 (n=19)	9,5 (n=21)	20,0 (n=25)

\*: resultados con significación estadística. Prueba de chi-cuadrado p<0,05.

### **Colistina.**

En el año 2018, se testó colistina en 97 aislamientos (17,7%) con una resistencia global del 5,2% y la localización según los hospitales de procedencia de las cepas fue: POVISA (33,3% de resistencia, n=3), CHUVI (8,3% de resistencia, n=36) y CHUS (2,2% de resistencia, n=45). Cabe destacar que el resultado de POVISA haya que tomarlo con cautela debido a que el número de cepas estudiadas es muy bajo.

### **Fosfomicina.**

En el año 2018 se estudió la sensibilidad a fosfomicina en 178 aislamientos de *K. pneumoniae* con una resistencia del 30,3%. Los aislamientos resistentes procedieron del CHUVI (91,7% de resistencia, n=36), CHUP (50% de resistencia, n=4), POVISA (50% de resistencia, n=2), CHUAC (28,6% de resistencia, n=14), CHUS (13,9% de resistencia, n=101).

En el CHUVI, en 2018 hay un mayor porcentaje de resistencias en relación al resto de los hospitales que es estadísticamente significativo (91,7%,  $p < 0,0001$ ) y el menor porcentaje de resistencias de los aislamientos del CHUS también es estadísticamente significativo (13,9%,  $p < 0,0001$ ). El resto de los datos hay que tomarlos con cautela, ya que no se llega a los 30 aislados, que son los que recomienda la SEIMC para hacer los informes acumulados de sensibilidad a los antimicrobianos.

### **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. Solo se analizaron los aislamientos que tenían testados los 4 antibióticos. Los resultados a lo largo del período así como su comparación con los datos del EARS-N del año 2017 se muestran en la tabla 3-12.

Destaca que en Galicia en 2018 hay más aislados sensibles a todos los antibióticos que a nivel general de la UE, pero estos disminuyeron considerablemente en 2016, donde además coincide con un aumento muy marcado de las cepas resistentes a todos los antibióticos, de modo que está en relación con los brotes de *K. pneumoniae* que hubo en diferentes hospitales. A partir del año 2016 las cepas totalmente sensibles aumentaron progresivamente, al igual que disminuyeron las resistentes a todos grupos analizados.

RESUMEN INFORME SOGAMIC SOBRE RESISTENCIAS A ANTIMICROBIANOS EN GALICIA 2018

La resistencia única fue ligeramente inferior en Galicia en 2018 (6,8%) frente a la UE en 2017 (7,5%), si bien existen diferencias considerables respecto a la resistencia única a cefotaxima (2,4% en Galicia vs. 4% en UE) las resistencias únicas a quinolonas fueron superiores en Galicia que en la UE (tabla 3-12). La resistencia doble en general fue ligeramente superior entre los aislamientos de Galicia en 2018 (7,5%) y los que figuran en el informe del EARS-N para el año 2017 (6,6%) y las resistencias triples fueron muy superiores en la UE en 2017 (15,5%) en relación a los datos de Galicia de 2018 (10,7%), con amplia diferencia entre la sensibilidad a gentamicina+quinolonas+cefotaxima (9,2% en Galicia frente a 13,5% en la UE).

En Galicia por el contrario hay muchas más cepas de *K. pneumoniae* resistentes a los 4 grupos en relación a la UE, aunque las cifras disminuyeron desde 2016 (14,6%) a 2018 (6,8%). En la UE ese valor en 2017 fue del 4,5%.

Tabla 3-12. Resistencias únicas y combinadas de *K. pneumoniae*. Evolución y comparación con EARS-N 2017.

	2013	2014	2015	2016	2017	2018	EARS-N 2017
<b>Sensibles a todos</b>	<b>77,0</b>	<b>78,9</b>	<b>71,1</b>	<b>60,0</b>	<b>65,3</b>	<b>68,2</b>	<b>65,9</b>
<b>Resistencia única</b>	<b>9,5</b>	<b>8,0</b>	<b>8,1</b>	<b>5,6</b>	<b>6,4</b>	<b>6,8</b>	<b>7,5</b>
Cefotaxima	1,1	1,4	2,3	1,9	2,5	2,4	4,0
Quinolonas	8,0	5,5	5,2	2,5	2,9	3,3	2,8
Carbapenemes	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,4	
Gentamicina	0,4	1,0	0,5	1,3	1,0	0,7	
otras combinaciones							0,8
<b>Resistencia doble</b>	<b>6,6</b>	<b>8,3</b>	<b>6,0</b>	<b>8,2</b>	<b>6,2</b>	<b>7,5</b>	<b>6,6</b>
Gentamicina+Cefotaxima	0,7	0,3	0,5	0,6	0,8	0,6	1,5
Quinolonas+carbapenemes	0,0	0,0	0,0	0,0	0,2	0,4	
Gentamicina+carbapenemes	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	
Gentamicina+quinolonas	1,1	0,3	0,8	0,8	0,2	0,9	1,1
Cefotaxima+carbapenemes	0,0	0,0	0,0	0,2	0,2	0,0	
Quinolonas+Cefotaxima	4,7	7,6	4,7	6,5	4,7	5,7	3,7
otras combinaciones							0,2
<b>Resistencia triple</b>	<b>6,9</b>	<b>4,5</b>	<b>9,1</b>	<b>11,5</b>	<b>12,1</b>	<b>10,7</b>	<b>15,5</b>
Gentamicina+Cefotaxima+carbapenemes	0,0	0,0	0,0	0,2	0,0	0,0	
Gentamicina+quinolonas+Cefotaxima	6,2	3,5	5,5	9,2	9,6	9,2	13,5
Gentamicina+quinolonas+carbapenemes	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	
Quinolonas+cefotaxima+carbapenemes	0,7	1,0	3,6	2,1	2,5	1,5	1,7
otras combinaciones							0,3
<b>Resistentes a todos</b>	<b>0,0</b>	<b>0,3</b>	<b>5,7</b>	<b>14,6</b>	<b>10,1</b>	<b>6,8</b>	<b>4,5</b>

## CAPÍTULO 4

RESULTADOS DE *E. COLI*

Durante 2018 se aislaron 2.629 *E. coli* en muestras de sangre (n=2617) o LCR (n=12). De ellas 1.398 se aislaron en hombres y 1.231 en mujeres, con un índice de masculinidad de 1,14. Respecto a la edad de las personas en las que se aisló *E. coli* durante 2018 se muestra en la tabla 4-1, pero destaca que el 53,2% de los aislamientos se produjeron en personas de 75 o más años y que, excepto en el grupo de 5 a 14 años, aumentan a medida que lo hace la edad.

El número de aislamientos por año, por sexo, por grupo de edad y por tipo de muestra en el período comprendido entre 2013 y 2018 se muestra en la tabla 4-1.

Tabla 4-1. Aislamientos de *E. coli* en sangre o LCR en 2013-2018. Datos generales

Variable	2013	2014	2015	2016	2017	2018
<b>Hombres</b>	1115	1160	1157	1265	1370	1398
<b>Mujeres</b>	1021	1066	1153	1152	1190	1231
<b>IM</b>	1,09	1,09	1,0	1,1	1,15	1,14
<b>0 a 4 años</b>	44	26	37	27	24	36
<b>5 a 14 años</b>	5	3	2	6	1	5
<b>15 a 44 años</b>	133	125	129	134	106	112
<b>45 a 64 años</b>	421	434	419	465	458	496
<b>65 a 74 años</b>	444	484	492	482	574	582
<b>75 y más años</b>	1090	1154	1231	1303	1397	1398
<b>% 75 y más años</b>	51,0	51,8	53,3	53,9	54,57	53,2
<b>Muestra sangre</b>	2129	2221	2305	2407	2555	2617
<b>Muestra LCR</b>	8	5	5	10	5	12
<b>Total aislamientos</b>	2137	2226	2310	2417	2560	2629

IM: Índice de Masculinidad

El número de aislamientos analizados por hospital durante el período que abarca 2013 a 2018 se muestra en la tabla 4-2.



## RESUMEN INFORME SOGAMIC SOBRE RESISTENCIAS A ANTIMICROBIANOS EN GALICIA 2018

Tabla 4-2. Número de aislamientos de *E. coli* analizados por hospital durante el período 2013 a 2018

Hospital	2013	2014	2015	2016	2017	2018
CHUAC	327	399	389	411	418	425
CHUO	247	276	276	286	247	258
CHUP	249	263	262	228	260	259
CHUS	398	374	397	375	445	419
CHUVI	319	310	334	421	478	484
HCBa	-	-	38	48	45	37
HCCO	69	64	57	57	65	88
HUFe	153	139	153	140	136	163
HCMonf	-	-	-	-	-	41
HULA	310	326	311	324	346	337
POVISA	65	75	93	127	120	118
<b>TOTAL</b>	<b>2137</b>	<b>2226</b>	<b>2310</b>	<b>2417</b>	<b>2560</b>	<b>2629</b>

Las tasas de aislamientos de *E. coli* resistentes a los diferentes antibióticos/10<sup>5</sup>-hab. durante el período del estudio por sexo y grupo de edad se muestran en las tablas del Anexo 4. A lo largo del período analizado 2013 a 2018, en general, las tasas de resistencia de *E. coli* son superiores en el sexo masculino, aunque por la baja incidencia de las resistencias a carbapenems, en imipenem y ertapenem no se siguió esa regla. Lo mismo ocurrió con amikacina. Respecto a la evolución de las tasas de resistencia según los diferentes grupos de edad, en ampicilina, cefotaxima, ceftazidima, gentamicina, ciprofloxacino y cotrimoxazol, son superiores en el grupo de 0 a 4 años en relación al de 5 a 44 años, para incrementarse a medida que lo hace la edad desde los 45 a los 75 años y más, grupo de edad en el que las tasas de resistencia son mayores (ver Anexo 4).

### **Betalactámicos. Ampicilina.**

En 2018 se estudió la resistencia de *E. coli* a ampicilina en 2.622 aislamientos, con una tasa global de resistencia de 55,4%. La tasa de resistencias se mantiene estable a lo largo del periodo analizado, aunque en 2018 descendió ligeramente. La media resistencia a aminopenicilinas en el EARS-N 2017 fue del 58,72%, un poco inferior a los datos de Galicia a partir de 2016. Los datos de Galicia en 2017 son inferiores a los del global de España, 62'6%, y de Portugal, 56,2%. Los datos del EARS-N del año 2018 aún no estaban publicados al elaborar este informe. En la tabla 4-3 se puede observar el número de aislamientos de *E. coli* en los que se estudió resistencia a ampicilina por hospital entre 2013 y 2018, así como los porcentajes de resistencia.

Las tasas de incidencia de aislamientos de *E. coli* resistentes a ampicilina por sexo y grupo de edad se contemplan en el Anexo 4. Destaca en el año 2018, que la incidencia es superior en hombres que en mujeres, 60,74 frente a 47,25 aislamientos resistentes/10<sup>5</sup>-hab, respectivamente. Respecto a la incidencia por grupos de edad, es superior en el grupo de 0 a 4 años que en el de 5 a 44 años en todo el período del estudio (2013 a 2018) y después las tasas se incrementan con la edad, siendo máximas en el grupo de 75 años y más. En el año 2018, en este grupo se alcanzaron 215,53 aislamientos resistentes/10<sup>5</sup>-hab. (Ver Anexo 4).

Por otra parte, a diferencia de la incidencia, los porcentajes de aislamientos resistentes por grupo de edad en el año 2018 fueron más frecuentes en los menores de 14 años, con unos resulta de 63,9% de aislamientos resistentes en el grupo de 0 a 4 años, 80% en el de 5 a 14 años (destaca que solo se analizaron en este grupo 5 cepas).

Respecto a la homogeneidad entre hospitales, destaca en 2018 el HCMonf, con un porcentaje de resistencias del 29,3%, inferior al resto de los hospitales que participaron en el estudio (tabla 4-3) y esas diferencias son estadísticamente significativas ( $p=0,00007$ ).

Tabla 4-3. *E. coli* resistentes a ampicilina en el período 2013-2018.

Ampicilina	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Nº de aislamientos analizados	2133	2221	2283	2414	2551	2622
%R total Galicia	59,5	58,6	58,6	56,9	57,2	55,4
%R EARS-Net España	65,1	64,9	63,9	64,1	62,6	-
%R HCBA	-	-	71,1 (n=38)	70,8 (n=48)	62,2 (n=45)	48,6 (n=37)
%R HCCo	71,0 (n=69)	51,6 (n=64)	59,6 (n=57)	57,9 (n=57)	50,8 (n=65)	59,1 (n=88)
%R CHUP	55,4 (n=249)	58,2 (n=263)	54,8 (n=248)	51,1 (n=217)	57,1 (n=254)	46,5 (n=254)
%R CHUAC	59,3 (n=327)	58,9 (n=399)	60,4 (n=389)	59,8 (n=423)	60,8 (n=418)	54,8 (n=425)
%R CHUO	59,1 (n=247)	63,4 (n=276)	60,1 (n=276)	53,1 (n=286)	54,2 (n=247)	56,2 (n=258)
%R CHUS	59,7 (n=397)	57,7 (n=371)	53,1 (n=384)	52,0 (n=373)	55,9 (n=444)	58,6 (n=418)
%R CHUVI	60,1 (n=316)	55,2 (n=308)	61,4 (n=334)	58,9 (n=419)	58,6 (n=476)	58,6 (n=483)
%R HULA	60,3 (n=310)	61,3 (n=326)	55,9 (n=311)	59,3 (n=324)	52,6 (n=346)	57,0 (n=337)
%R HUFé	57,5 (n=153)	63,3 (n=139)	65,4 (n=153)	64,3 (n=140)	58,8 (n=136)	54,6 (n=163)
%R HCMonf	-	-	-	-	-	29,3* (n=41)
%R POVISA	52,3 (n=65)	45,3 (n=75)	60,2 (n=93)	53,5 (n=127)	64,2 (n=120)	55,1 (n=118)

\*: resultados con significación estadística. Prueba de chi-cuadrado  $p < 0,05$ .

### Cefalosporinas: cefotaxima.

En el año 2018 se estudió la resistencia de *E. coli* a cefotaxima en 2.626 aislamientos y el porcentaje de resistencia fue del 10'3% y este valor se mantiene constante desde 2014 (tabla 4-4). En Galicia la resistencia a cefotaxima en 2018, es inferior a la resistencia media de los 30 países europeos que aportaron datos al EARS-N en 2017, 14,9%. También es inferior a la de España, 12,8%, y a la de Portugal, 15,6%. Galicia se sitúa en el puesto 12º dentro del orden de resistentes en la relación de países que participaron en el EARS-N 2018, (resistencia mínima del 5,9% en Noruega y máxima del 41,3% en Bulgaria). El número de aislamientos de *E. coli* durante el período 2013 a 2018, así como el porcentaje de aislamientos resistentes en global y por hospital y su comparación con los datos de los informes del EARS-N se muestran en la tabla 4-4.

En el Anexo 4 figuran las tasas de incidencia de los aislamientos de *E. coli* resistente por sexo y grupo de edad durante el período 2013 a 2018. Las tasas de incidencia en el año 2018, son más altas en el sexo masculino (10,92 aislamientos resistentes/10<sup>5</sup>-hab) que en el femenino (9,14 aislamientos resistentes/10<sup>5</sup>-hab), aunque se incrementaron en el sexo femenino respecto a años previos (en 2017, 7,34 aislamientos resistentes/10<sup>5</sup>-hab). Respecto a la incidencia por grupo de edad, en 2018, fue superior en el grupo de 0 a 4 años que en el grupo de 5 a 44 años, para incrementarse sobre todo en el de 75 años y más en el cual fue de 46,45 aislamientos resistentes/10<sup>5</sup>-hab. frente a 15,63 aislamientos resistentes/10<sup>5</sup>-hab.en el de 65 a 74 años.

La prevalencia de resistencias de *E. coli* en 2018 por grupo de edad, a diferencia de la incidencia, fue superior en el grupo de 0 a 14 años (del 11,1% en el grupo de 0 a 4 años y del 20% en el de 5 a 14 años).

En el CHUO hubo un porcentaje de aislamientos resistentes superiores al resto con diferencias estadísticamente significativas (15,9%, p=0,006). Por el contrario en el CHUP hubo un porcentaje de resistentes inferiores al resto y las diferencias fueron estadísticamente significativas (5,4%, p=0,0018).

La concordancia de resistencia entre cefotaxima y ceftazidima fue muy buena, índice kappa 0,93 (IC95%: 0,91-0,95), lo cual indica que la resistencia a una implica resistencia a la otra.

Respecto al mecanismo de resistencias, durante el año 2018 el 9,1% de los aislamientos de *E. coli* fue productor de BLEE y el 1,14% fue productor de resistencias AMPc. La evolución de los mecanismos de resistencias de *E. coli* en relación con las cefalosporinas se muestra en la tabla 4-5. Estos datos pueden estar sesgados debido a que este campo puede que no se cubra siempre.

## RESUMEN INFORME SOGAMIC SOBRE RESISTENCIAS A ANTIMICROBIANOS EN GALICIA 2018

Tabla 4-4. *E. coli* resistentes para cefotaxima en el período 2013-2018.

Cefotaxima	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Nº de aislamientos analizados	2134	2218	2302	2428	2559	2626
%R total Galicia	12,8	10,3	10,2	10,1	10,5	10,3
%R EARS-Net España	13,3	12,3	11,6	15,0	12,8	-
%R HCBa	-	-	18,4 (n=38)	22,9 (n=48)	15,6 (n=45)	8,1 (n=37)
%R HCCo	15,9 (n=69)	17,2 (n=64)	10,5 (n=57)	7,0 (n=57)	16,9 (n=65)	6,8 (n=88)
%R CHUP	14,5 (n=249)	12,7 (n=260)	7,2 (n=262)	9,7 (n=228)	10,8 (n=260)	5,4* (n=259)
%R CHUAC	14,4 (n=327)	8,5 (n=399)	14,7 (n=389)	10,2 (n=423)	10,5 (n=418)	11,3 (n=425)
%R CHUO	12,1 (n=247)	14,5 (n=276)	13,4 (n=276)	14,0 (n=286)	11,7 (n=247)	15,9* (n=258)
%R CHUS	17,6 (n=397)	11,3 (n=371)	9,2 (n=389)	8,8 (n=375)	10,6 (n=445)	11,7 (n=419)
%R CHUVI	13,2 (n=317)	10,4 (n=308)	12,3 (n=334)	12,1 (n=420)	11,1 (n=477)	11,0 (n=481)
%R HULA	5,5 (n=310)	5,8 (n=326)	4,2 (n=311)	6,5 (n=324)	5,8 (n=346)	7,4 (n=337)
%R HUFé	11,8 (n=153)	12,2 (n=139)	7,2 (n=153)	7,9 (n=140)	11,0 (n=136)	9,8 (n=163)
%R HCMonf	-	-	-	-	-	12,2 (n=41)
%R POVISA	4,6 (n=65)	10,7 (n=75)	9,7 (n=93)	7,9 (n=127)	11,7 (n=120)	8,5 (n=118)

\*: resultados con significación estadística. Prueba de chi-cuadrado  $p < 0,05$ .

Tabla 4-5. Mecanismos de resistencia de *E. coli* en el período 2013-2018.

Mecanismo de resistencia <i>E. coli</i>	2015	2016	2017	2018
BLEE	198	176	200	240
AmpC	16	8	19	30
Aislamientos totales	2310	2417	2559	2626

### Cefalosporinas: ceftazidima

En el año 2018 se analizó la sensibilidad a ceftazidima en 2.623 aislamientos de *E. coli* y el porcentaje de resistencia durante ese año fue del 9,3%. Los resultados con el número de aislamientos de *E. coli* estudiados para ceftazidima así como la evolución de las resistencias durante el período 2013 a 2018 para el global de Galicia y por hospital se muestran en la tabla 4-6.

RESUMEN INFORME SOGAMIC SOBRE RESISTENCIAS A ANTIMICROBIANOS EN GALICIA 2018

Las tasas de incidencia durante el período 2013 a 2018 se muestran en el Anexo 4. Las resistencias fueron más frecuentes en hombres durante todo el período analizado. Las tasas de incidencia por grupo de edad, en el año 2018, fueron más frecuentes en el grupo de 0 a 4 años que en el de 5 a 44 años, y a partir de los 45 años se incrementan a medida que lo hace la edad (anexo 4).

Respecto a la prevalencia de las resistencias por edad, en el año 2018 en el de 5 a 14 años hubo un 20% de resistencia, aunque en ese grupo la incidencia fue muy baja (Anexo 4).

En el año 2018, existieron mayores porcentajes de aislamientos de *E. coli* resistentes a ceftazidima, con diferencia estadísticamente significativa en relación al resto de los hospitales, en el CHUO (15,9%,  $p=0,0001$ ) y menores porcentajes de resistencia con diferencias estadísticamente significativas en relación al resto de los hospitales en el CHUP (3,9%,  $p=0,0018$ ) y en el HULA (4,4%,  $p=0,001$ ).

Tabla 4-6. *E. coli* resistentes para ceftazidima en el período 2013-2018.

Cefepime	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Nº de aislamientos analizados	2133	2217	2290	2405	2553	2623
%R total Galicia	11,9	9,0	9,0	9,2	9,2	9,3
%R HCBA	-	-	18,4 (n=38)	22,9 (n=48)	8,9 (n=45)	5,4 (n=37)
%R HCCo	15,9 (n=69)	15,6 (n=64)	10,5 (n=57)	7,0 (n=57)	15,4 (n=65)	6,8 (n=88)
%R CHUP	14,1 (n=249)	7,6 (n=263)	2,3 (n=257)	5,8 (n=223)	5,8 (n=259)	3,9* (n=256)
%R CHUAC	13,8 (n=327)	8,3 (n=399)	13,6 (n=389)	8,7 (n=423)	9,8 (n=418)	9,6 (n=425)
%R CHUO	10,9 (n=247)	14,5 (n=276)	13,4 (n=276)	13,3 (n=286)	10,9 (n=247)	15,9* (n=258)
%R CHUS	16,8 (n=398)	11,0 (n=374)	9,3 (n=397)	8,8 (n=375)	9,5 (n=444)	10,7 (n=419)
%R CHUVI	12,0 (n=316)	7,3 (n=301)	10,0 (n=319)	12,2 (n=403)	11,4 (n=473)	10,8 (n=481)
%R HULA	2,9 (n=310)	2,4 (n=326)	2,6 (n=311)	4,6 (n=324)	3,8 (n=346)	4,4* (n=337)
%R HUFé	11,8 (n=152)	12,2 (n=139)	7,2 (n=153)	7,9 (n=139)	11,0 (n=136)	9,8 (n=163)
%R HCMonf	-	-	-	-	-	9,8 (n=41)
%R POVISA	4,6 (n=65)	10,7 (n=75)	9,7 (n=93)	8,7 (n=127)	11,7 (n=120)	10,2 (n=118)

\*: resultados con significación estadística. Prueba de chi-cuadrado  $p<0,05$ .

### **Quinolonas: Ciprofloxacino**

En el año 2018 se estudió la no sensibilidad de *E. coli* a ciprofloxacino en 2.629 aislamientos. Los aislamientos resistentes supusieron el 26,3%, con un descenso de 4 puntos porcentuales respecto a 2017. En la tabla 4-7 se muestra el número de aislamientos de *E. coli* en el que se estudió ciprofloxacino así como el porcentaje de resistencias totales y por hospitales durante el período que abarcan los años 2013 a 2018. También se comparan los datos de Galicia con los datos publicados en los informes del EARS-N referentes a España. La resistencia media europea según los datos del EARS-N de 2017 fue del 25,7% y durante ese año la resistencia en España fue 32,5% y la de Portugal del 27,3%. En Galicia estamos en el puesto 19º de los países europeos que notificaron en 2017 (no sensibilidad mínima en Islandia 11,6% y máxima en Italia 44,9%).

Las resistencias fueron más frecuentes en hombres que en mujeres, con diferencias estadísticamente significativas entre ambos (hombres 29,4%, mujeres 23,7%,  $p=0,0012$ ).

Respecto a la prevalencia de las resistencias según la edad, los porcentajes de aislamientos resistentes fueron superiores en los más mayores.

Las tasa de incidencia de las resistencias de *E. coli* a ciprofloxacino en 2018 (Anexo 4), fue superior en el grupo de 0 a 4 años que en el de 15 a 44 años, para aumentar con la edad siendo muy superior en el grupo de 75 años y más, 116,97 aislamientos resistentes/ $10^5$ -hab, frente a 48,46 aislamientos resistentes/ $10^5$ -hab en el de 65 a 74 años.

En 2018 el porcentaje de *E. coli* resistentes a ciprofloxacino fue superior en el CHUO (32,9%,  $p=0,01$ ) y en HUFé (36,2%,  $p=0,0049$ ) en relación al resto de los hospitales.

Tabla 4-7. *E. coli* resistentes para ciprofloxacino en el período 2013-2018.

Ciprofloxacino	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Nº de aislamientos analizados	2135	2223	2309	2429	2560	2629
%R total Galicia	31,4	31,5	29,9	28,6	30,3	26,7
%R EARS-Net España	34,9	34,0	31,6	32,8	32,5	-
%R HCBa	-	-	39,4 (n=38)	52,1 (n=48)	35,6 (n=45)	37,8 (n=37)
%R HCCo	36,2 (n=69)	20,3 (n=64)	31,6 (n=57)	21,0 (n=57)	27,7 (n=65)	23,9 (n=88)
%R CHUP	27,0 (n=248)	30,8 (n=263)	25,2 (n=262)	25,0 (n=228)	33,1 (n=260)	20,1 (n=259)
%R CHUAC	31,8 (n=327)	27,3 (n=399)	31,9 (n=389)	26,5 (n=423)	26,8 (n=418)	29,2 (n=425)
%R CHUO	38,6 (n=246)	43,4 (n=274)	33,7 (n=276)	32,5 (n=286)	32,4 (n=247)	33,3* (n=258)
%R CHUS	32,9 (n=398)	32,3 (n=374)	26,7 (n=397)	23,7 (n=375)	27,0 (n=445)	22,2 (n=419)
%R CHUVI	32,9 (n=319)	32,4 (n=309)	29,7 (n=333)	29,0 (n=421)	26,6 (n=478)	25,0 (n=484)
%R HULA	29,3 (n=310)	28,5 (n=326)	26,4 (n=311)	30,9 (n=324)	33,5 (n=346)	25,5 (n=337)
%R HUFé	29,4 (n=153)	30,9 (n=139)	39,9 (n=153)	38,6 (n=140)	39,7 (n=136)	36,2* (n=163)
%R HCMonf	-	-	-	-	-	19,5 (n=41)
%R POVISA	12,3 (n=65)	28,0 (n=75)	29,0 (n=93)	25,2 (n=127)	38,3 (n=120)	33,0 (n=118)

\*: resultados con significación estadística. Prueba de chi-cuadrado  $p < 0,05$ .

### Carbapenems. Imipenem

En el año 2018 se estudió la sensibilidad a imipenem en 2.627 aislamientos de *E. coli* y no hubo ningún aislamiento de *E. coli* con interpretación de la sensibilidad resistente a imipenem y hubo dos aislamientos con sensibilidad intermedia procedentes del hospital CHUAC en donde, en ambos aislamientos, consta como mecanismo de resistencia carbapenemasa tipo OXA-48. La evolución de los aislamientos resistentes a lo largo del período 2015 a 2018, así como su comparación con los datos del EARS-N de España y la comparación entre hospitales se muestran en la tabla 4-8. La sensibilidad a imipenem en Galicia en 2015 a 2018 está en todo momento  $< 0,1$ , por debajo de la media de la UE en 2017 que era de 0,1, situándonos en 2018 en el ranking de los 12 países con resistencia de *E. coli* a imipenem del 0,0%.



A lo largo del período del estudio, 2015-2018, los únicos hospitales con aislamiento de cepas resistentes a imipenem fueron CHUAC y CHUVI.

No se aprecian diferencias por sexo ni edad (Anexo 4).

Tabla 4-8. *E. coli* resistentes para imipenem en el período 2015-2018.

Imipenem	2015	2016	2017	2018
Nº de aislamientos analizados	2307	2428	2558	2627
%R total Galicia	0,04	0,04	0,08	0,0
%R EARS-Net España	<0,1	0,1	<0,1	-
%R HCBa	0,0 (n=38)	0,0 (n=48)	0,0 (n=45)	0,0 (n=37)
%R HCCo	0,0 (n=57)	0,0 (n=57)	0,0 (n=65)	0,0 (n=88)
%R CHUP	0,0 (n=261)	0,0 (n=228)	0,0 (n=260)	0,0 (n=259)
%R CHUAC	0,26 (n=388)	0,0 (n=423)	0,24 (n=417)	0,0 (n=425)
%R CHUO	0,0 (n=276)	0,0 (n=286)	0,0 (n=247)	0,0 (n=258)
%R CHUS	0,0 (n=397)	0,0 (n=375)	0,0 (n=445)	0,0 (n=419)
%R CHUVI	0,0 (n=332)	0,24 (n=421)	0,21 (n=477)	0,0 (n=484)
%R HULA	0,0 (n=311)	0,0 (n=324)	0,0 (n=346)	0,0 (n=336)
%R HUFé	0,0 (n=153)	0,0 (n=139)	0,0 (n=136)	0,0 (n=162)
%R HCMonf	-	-	-	0,0 (n=41)
%R POVISA	0,0 (n=93)	0,0 (n=127)	0,0 (n=120)	0,0 (n=118)

Durante el período del estudio, 2015 a 2018, se notificaron 8 aislamientos con presencia de carbapenemasas de los cuales tres fueron en 2018: dos carbapenemasas tipo OXA-48 en el CHUAC y otra BLEE+carbapenemasa tipo metalo-betalactamasas en el CHUS, cuya CMI daba sensible a imipenem y resistente a ertapenem. Durante el año 2017 se identificaron 4 cepas con carbapenemasas, de las cuales tres eran OXA-48 (dos detectadas en el CHUAC y una en el CHUVI) y la cuarta no tiene informado el tipo de carbapenemasa y pertenece al hospital CHUVI. En el año 2016 se identificó una carbapenemasa OXA-48 en el CHUVI y en el 2015 no se no informó de ninguna carbapenemasa.

### Carbapenemes. Ertapenem

En el año 2018, se estudió la sensibilidad de *E. coli* a ertapenem en 2.615 aislamientos y el porcentaje de resistencia fue del 0,08%. Se identificaron dos aislamientos resistentes, uno en el CHUAC (productor de carbapenemasa OXA-48) y otro en el CHUS (productor de carbapenemasa metalo-betalactamasa asociada con producción de BLEE).

Los únicos hospitales donde se aislaron cepas de *E. coli* resistentes a ertapenem fueron CHUAC, CHUS y CHUVI.

La evolución de las resistencias a ertapenem en Galicia y en España, según los informes del EARS-N se muestran en la tabla 4-9. No se aprecian diferencias por sexo ni edad (Anexo 4).

Tabla 4-9. *E. coli* resistentes para ertapenem en el período 2015-2018.

Ertapenem	2015	2016	2017	2018
Nº de aislamientos analizados	2262	2391	2540	2615
%R total Galicia	0,13	0,08	0,04	0,08
%R EARS-Net España	<0,1	0,1	<0,1	-
%R HCBa	0,0 (n=38)	0,0 (n=48)	0,0 (n=45)	0,0 (n=37)
%R HCCo	0,0 (n=57)	0,0 (n=57)	0,0 (n=65)	0,0 (n=88)
%R CHUP	0,0 (n=250)	0,0 (n=214)	0,0 (n=254)	0,0 (n=255)
%R CHUAC	0,77 (n=389)	0,0 (n=422)	0,24 (n=418)	0,24 (n=424)
%R CHUO	0,0 (n=276)	0,0 (n=286)	0,0 (n=247)	0,0 (n=258)
%R CHUS	0,0 (n=377)	0,0 (n=373)	0,0 (n=444)	0,24 (n=418)
%R CHUVI	0,0 (n=319)	0,50 (n=404)	0,00 (n=473)	0,0 (n=479)
%R HULA	0,0 (n=310)	0,0 (n=321)	0,0 (n=339)	0,0 (n=335)
%R HUFé	0,0 (n=153)	0,0 (n=139)	0,0 (n=136)	0,0 (n=163)
%R HCMonf	-	-	-	0,0 (n=40)
%R POVISA	0,0 (n=93)	0,0 (n=127)	0,0 (n=120)	0,0 (n=118)

**Aminoglucósidos. Gentamicina**

En el año 2018 se estudio la sensibilidad a gentamicina en 2.628 aislamientos de *E. coli* y el porcentaje global de aislamientos resistentes fue del 11,6%. Estos datos son inferiores a los notificados en España al EARS-N 2017, 13,8%. De todos modos la resistencia en Galicia a gentamicina la sitúa en el puesto 19º en relación a las de la UE según el informe del EARS-N del año 2018 en que los valores medios para el año 2017 fueron del 11'4%. Los aislamientos analizados durante el período 2013 a 2018 por año y el porcentaje de resistencias globales y por hospital se expresan en la tabla 4-10.

En el hospital CHUVI hubo un menor porcentaje de resistencias en relación al resto de los hospitales que fue estadísticamente significativo (7,7%, p=0,02).

Tabla 4-10. *E. coli* resistentes para gentamicina en el período 2013-2018.

Gentamicina	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Nº de aislamientos analizados	2137	2226	2310	2428	2558	2628
%R total Galicia	14,3	15,9	13,5	11,8	13,0	11,6
%R EARS-Net España	15,4	15,1	14,7	14,5	13,8	-
%R HC Ba	-	-	7,9 (n=38)	12,5 (n=48)	6,7 (n=45)	21,6 (n=37)
%R HCCo	21,7 (n=69)	9,4 (n=64)	10,5 (n=57)	15,8 (n=57)	12,3 (n=65)	17,0 (n=88)
%R CHUP	9,6 (n=249)	16,0 (n=263)	12,2 (n=262)	11,0 (n=228)	10,0 (n=260)	9,3 (n=259)
%R CHUAC	17,7 (n=327)	15,0 (n=399)	13,9 (n=389)	9,9 (n=423)	15,3 (n=417)	12,9 (n=425)
%R CHUO	14,6 (n=247)	17,7 (n=276)	12,3 (n=276)	12,6 (n=286)	10,5 (n=247)	12,0 (n=258)
%R CHUS	16,3 (n=398)	14,7 (n=374)	13,1 (n=397)	9,9 (n=375)	13,5 (n=445)	11,9 (n=419)
%R CHUVI	11,9 (n=319)	15,2 (n=310)	14,4 (n=334)	11,2 (n=420)	12,6 (n=477)	7,7* (n=483)
%R HULA	15,8 (n=310)	17,5 (n=326)	15,8 (n=311)	15,1 (n=324)	15,6 (n=346)	14,8 (n=337)
%R HUF e	7,8 (n=153)	17,3 (n=139)	17,0 (n=153)	15,7 (n=140)	9,6 (n=136)	12,9 (n=163)
%R HCMonf	-	-	-	-	-	2,4 (n=41)
%R POVISA	13,8 (n=65)	17,3 (n=75)	7,5 (n=93)	11,0 (n=127)	15,8 (n=120)	11,9 (n=118)

\*: resultados con significación estadística. Prueba de chi-cuadrado p<0,05.

Las tasas de incidencia de las resistencias de *E. coli* a gentamicina por sexo y grupo de edad, se muestran en el anexo 4. Las tasas de incidencia fueron en todo el período superiores en hombres que en mujeres. En el año 2018 la incidencia fue de 13,07 aislamientos resistentes/10<sup>5</sup>-hab en hombres y de 9,71 aislamientos resistentes/10<sup>5</sup>-hab en mujeres. Con relación a los grupos de edad, las tasas de incidencia fueron superiores en el grupo de 0 a 4 años que en el de 5 a 44 años, de modo que a partir de los 45 años se incrementaron a medida que lo hace la edad. En 2018 fueron 5,6 aislamientos resistentes/10<sup>5</sup>-hab en el grupo de 45 a 64 años, 20,63/10<sup>5</sup>-hab en el de 65 a 74 años y 51,55/10<sup>5</sup>-hab en el de 75 y más años.

Respecto a la prevalencia de las resistencias, no hubo diferencias entre el porcentaje de aislamientos de *E. coli* resistentes a gentamicina entre hombres y mujeres y por grupos de edad los porcentajes de resistencia fueron más altos en el grupo de 5 a 14 años (20%), seguidos del de 0 a 4 años (16,7%) y 75 años y más (13,0%).

La concordancia de las resistencias entre gentamicina y amikacina es pobre, índice kappa 0,0084 (IC95%:-0,0-0,02), de modo que la resistencia a gentamicina no implica resistencia amikacina.

### **Aminoglucósidos. Amikacina**

Se estudió la resistencia de *E. coli* a amikacina en 2018 en 2.583 aislamientos y el porcentaje de resistencias global fue del 0,23%. El número de aislamientos de *E. coli* analizados para estudio de sensibilidad a amikacina durante el período 2013-2018 se muestra en la tabla 4-11, en el cual también se expresan las resistencias por hospital. En 2018 en los hospitales HCBa, CHUP, CHUO, CHUVI, HUFé y HCMonf no hubo ningún aislamiento de *E. coli* resistente a amikacina. Cabe destacar que en este informe solamente se analizan las cepas resistentes y hay gran discrepancia con informes previos, en los que se analizaban cepas “no sensibles” con categorías intermedia+resistente, observando que existe en algunos años un porcentaje de aislamientos con sensibilidad intermedia, que en este informe no se contabilizan.

Las tasa de incidencia de las resistencias de *E. coli* a amikacina por sexo y grupo de edad se muestran en el anexo 4. No hubo diferencias en las resistencias de *E. coli* a amikacina en relación con el sexo. Respecto a la edad, a lo largo del período 2013 a 2018 las tasas de incidencia de *E. coli* fueron nulas hasta los 45 años y concretamente en el año 2018 fueron nulas hasta los 65 años. En ese año, en el grupo de 65 a 74 años la incidencia de las resistencias fue de 0,31/10<sup>5</sup>-hab y en el grupo de 75 años y más de 1,42/10<sup>5</sup>-hab.

**RESUMEN INFORME SOGAMIC SOBRE RESISTENCIAS A ANTIMICROBIANOS EN GALICIA 2018**

Tabla 4-11. *E. coli* resistentes para amikacina en el período 2013-2018.

Amikacina	2013	2014	2015	2016	2017	2018
<b>Nº de aislamientos analizados</b>	2127	2200	2286	2420	2554	2589
<b>%R total Galicia</b>	0,2	0,05	0,09	0,17	0,12	0,23
<b>%R HCBa</b>	-	-	0,0 (n=37)	0,0 (n=48)	0,0 (n=45)	0,0 (n=37)
<b>%R HCCo</b>	0,0 (n=69)	0,0 (n=63)	0,0 (n=57)	0,0 (n=57)	0,0 (n=65)	1,1 (n=88)
<b>%R CHUP</b>	0,4 (n=249)	0,0 (n=263)	0,0 (n=260)	0,0 (n=228)	0,0 (n=260)	0,0 (n=257)
<b>%R CHUAC</b>	0,6 (n=327)	0,0 (n=399)	0,26 (n=388)	0,24 (n=423)	0,24 (n=418)	0,5 (n=425)
<b>%R CHUO</b>	0,0 (n=247)	0,36 (n=276)	0,0 (n=276)	0,35 (n=286)	0,0 (n=247)	0,0 (n=258)
<b>%R CHUS</b>	0,2 (n=393)	0,0 (n=356)	0,0 (n=387)	0,27 (n=375)	0,45 (n=445)	0,2 (n=419)
<b>%R CHUVI</b>	0,0 (n=315)	0,0 (n=303)	0,31 (n=323)	0,24 (n=414)	0,0 (n=475)	0,0 (n=464)
<b>%R HULA</b>	0,0 (n=310)	0,0 (n=326)	0,0 (n=310)	0,0 (n=323)	0,0 (n=344)	0,3 (n=337)
<b>%R HUFé</b>	0,0 (n=152)	0,0 (n=139)	0,0 (n=153)	0,0 (n=139)	0,0 (n=136)	0,0 (n=163)
<b>%R HCMonf</b>	-	-	-	-	-	0,0 (n=41)
<b>%R POVISA</b>	0,0 (n=65)	0,0 (n=75)	0,0 (n=93)	0,0 (n=127)	0,0 (n=119)	1,0 (n=100)

\*: resultados con significación estadística. Prueba de chi-cuadrado  $p < 0,05$ .

**Cotrimoxazol.**

En el año 2018 se estudió la sensibilidad de *E. coli* a cotrimoxazol en 2.627 aislamientos y el porcentaje de resistencia fue del 28,8%. El número de aislamientos de *E. coli* estudiados en el período 2013 a 2018 así como su porcentaje de resistencias para el global de Galicia y por hospital se muestran en la tabla 4-12.

Las tasas de incidencia de resistencia de *E. coli* a cotrimoxazol fueron superiores en hombres que en mujeres (Anexo 4), concretamente los datos del año 2018 muestran una incidencia de resistencias de 32,45 /10<sup>5</sup>-hab en hombres frente a 23,9/10<sup>5</sup>-hab en mujeres. Pero si analizamos las prevalencias de las resistencias durante ese año por sexo, no existieron diferencias estadísticamente significativas entre ellas.

Respecto a la edad las tasas de incidencia de *E. coli* a cotrimoxazol son muy superiores en mayores de 65 años, de modo que en 2018 fueron de 18,98/10<sup>5</sup>-hab en el grupo de 45 a 64 años,

de 53,34/10<sup>5</sup>-hab en el de 65 a 74 años y de 112,16/10<sup>5</sup>-hab en el de 75 años y más. Sin embargo los porcentajes de aislamientos de *E. coli* resistentes a cotrimoxazol fueron superiores en el grupo de 5 a 14 años (60%), que por otra parte fue el menos incidente.

Respecto a la homogeneidad entre los hospitales destaca con un porcentaje de resistencias de *E. coli* a cotrimoxazol superior al resto con diferencias estadísticamente significativas el CHUO (34,1%, p=0,04) y con un porcentaje de resistencias estadísticamente significativas inferiores al resto en el CHUP (21,3%, p=0,0051) y en HCMonf (14,6%, p=0,04).

Tabla 4-12. *E. coli* resistentes para cotrimoxazol en el período 2013-2018.

Cotrimoxazol	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Nº de aislamientos analizados	2136	2223	2310	2427	2558	2627
%R total Galicia	30,7	28,2	27,7	30,3	30,1	28,8
%R HCBA	-	-	28,9 (n=38)	43,7 (n=48)	31,1 (n=45)	37,8 (n=37)
%R HCCo	40,1 (n=69)	20,3 (n=64)	26,3 (n=57)	26,3 (n=57)	25,0 (n=64)	31,8 (n=88)
%R CHUP	25,4 (n=248)	26,0 (n=262)	24,0 (n=262)	25,0 (n=228)	28,8 (n=260)	21,3* (n=258)
%R CHUAC	28,1 (n=327)	28,3 (n=399)	30,1 (n=389)	31,4 (n=423)	32,8 (n=418)	28,0 (n=425)
%R CHUO	36,4 (n=247)	34,4 (n=276)	27,9 (n=276)	29,7 (n=286)	32,4 (n=247)	34,1* (n=258)
%R CHUS	32,7 (n=398)	28,1 (n=373)	24,9 (n=397)	28,3 (n=375)	29,4 (n=445)	31,5 (n=419)
%R CHUVI	28,2 (n=319)	28,5 (n=309)	27,25 (n=334)	31,3 (n=419)	27,6 (n=478)	26,7 (n=483)
%R HULA	33,9 (n=310)	28,8 (n=326)	33,8 (n=311)	37,0 (n=324)	32,7 (n=346)	31,7 (n=337)
%R HUFé	28,8 (n=153)	25,2 (n=139)	31,4 (n=153)	24,3 (n=140)	27,9 (n=136)	30,7 (n=163)
%R HCMonf	-	-	-	-	-	14,6* (n=41)
%R POVISA	21,5 (n=65)	22,7 (n=75)	14,0 (n=93)	26,0 (n=127)	29,4 (n=119)	24,6 (n=118)

\*: resultados con significación estadística. Prueba de chi-cuadrado p<0,05.

### Multirresistencia.

Para analizar la multirresistencia se eligieron los siguientes antibióticos testigos: gentamicina, cefotaxima, ciprofloxacino e imipenem. Los resultados se muestran en la tabla 4-13, donde se

## RESUMEN INFORME SOGAMIC SOBRE RESISTENCIAS A ANTIMICROBIANOS EN GALICIA 2018

observa en 2018 un incremento del porcentaje de aislamientos sensibles a todos los antibióticos analizados respecto a los años previos.

En el último informe del EARS-N emitido en 2018 con datos del 2017, solo se informa de las resistencias combinadas a cefalosporinas de tercera generación, aminoglucósidos y quinolonas. La cifra que tenemos en Galicia a lo largo de todo el período del estudio es inferior a la publicada para España en el 2017 y respecto a esa resistencia nos situaríamos en el 7º lugar según los países que enviaron datos al EARS-N, teniendo en cuenta que los datos oscilaron entre 1,5% en Islandia y el 24,9% en Bulgaria, con una media del 6,3%.

Tabla 4-13. Resistencias únicas y combinadas de *E. coli*. Evolución y comparación con EARS-N 2017.

		2013	2014	2015	2016	2017	2018	EARS-N 2017 España
<b>Sensibles a todos</b>		<b>63,1</b>	<b>62,3</b>	<b>65,1</b>	<b>66,4</b>	<b>63,6</b>	<b>68,8</b>	
<b>Resistencia única</b>		<b>18,4</b>	<b>19,1</b>	<b>18,8</b>	<b>19,0</b>	<b>21,5</b>	<b>16,5</b>	
	Cefotaxima	1,8	1,6	1,2	1,5	1,8	1,1	
	Quinolonas	13,3	14,1	14,0	14,3	15,7	12,5	
	Carbapenemes	0,0	0,0	0,0	0,0	0,08	0,0	
	Gentamicina	3,3	3,4	3,6	3,2	4,03	2,9	
<b>Resistencia doble</b>		<b>16,2</b>	<b>15,4</b>	<b>13,5</b>	<b>12,3</b>	<b>12,4</b>	<b>12,1</b>	
	Gentamicina+Cefotaxima	0,44	0,3	0,3	0,25	0,31	0,46	
	Quinolonas+carbapenemes	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	
	Gentamicina+carbapenemes	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	
	Gentamicina+quinolonas	7,7	9,1	7,0	6,0	6,2	5,6	
	Cefotaxima+carbapenemes	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	
	Quinolonas+Cefotaxima	8,0	6,0	6,3	6,0	5,9	6,0	
<b>Resistencia triple</b>		<b>2,3</b>	<b>3,1</b>	<b>2,5</b>	<b>2,3</b>	<b>2,4</b>	<b>2,6</b>	
	Gentamicina+Cefotaxima+carbapenemes	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	
	Gentamicina+quinolonas+Cefotaxima	2,3	3,1	2,5	2,3	2,4	2,6	5,5
	Gentamicina+quinolonas+carbapenemes	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	
	Quinolonas+cefotaxima+carbapenemes	0,0	0,0	0,04	0,0	0,0	0,0	
<b>Resistentes a todos</b>		<b>0,0</b>	<b>0,0</b>	<b>0,0</b>	<b>0,04</b>	<b>0,0</b>	<b>0,0</b>	

## Capítulo 5

### Resistencias en *Acinetobacter baumannii* en Galicia

#### durante 2013 a 2018

#### 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 (cefexitina 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 estas 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 estas 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, metilicina, 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 ISAba1 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 del 16SrRNA 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 *gyrA* 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

En el año 2018 se analizaron 7 aislamientos de *Acinetobacter baumannii* en sangre, la mitad que durante el año 2017. De estos 5 se aislaron en hombres y 2 en mujeres. Los aislamientos se produjeron en personas a partir de los 15 años y el 28,6% de ellos correspondieron al grupo de edad de 75 y más años. La evolución del número y de las características demográficas de los aislamientos de *A. baumannii* a lo largo del período 2015 a 2018 se muestran en la tabla 5-1. En todo el período analizado se aislaron en sangre 40 cepas de *A. baumannii*. El escaso número de aislamientos por año, inferiores a 20 cepas, que son las que el EARS-N en sus informes anuales establece como umbral para considerar los datos, hace que los resultados de este análisis haya que tomarlos con cautela.

Tabla 5-1. Aislamientos de *A. baumannii* en sangre en 2015-2018. Datos generales

Variable	2015	2016	2017	2018
Hombres	8	10	10	5
Mujeres	0	1	4	2
Índice de masculinidad	-	10	2,5	2,5
0 a 4 años	0	0	1	0
5 a 14 años	0	0	0	0
15 a 44 años	3	0	2	1
45 a 64 años	1	3	4	1
65 a 74 años	4	5	4	3
75 y más años	0	3	3	2
% 75 y más años	0	27,3	21,4	28,6
Total aislamientos	8	11	14	7

La procedencia de los aislamientos de *A. baumannii* por hospital en el período 2015 a 2018 se expresa en la tabla 5-2. Se puede observar como en el HCBa y en el HULA no hubo ningún aislamiento durante todo el período del estudio. La mayoría de los aislamientos de *A. baumannii* se producen en los hospitales de la EOXI de Vigo (POVISA y CHUVI), donde se produjeron el 42,8% de los aislamientos del 2018, el 64,3% de los aislamientos del 2017, el 45,5% del 2016 y el 37,5% de los aislamientos del 2015.

RESUMEN INFORME SOGAMIC SOBRE RESISTENCIAS A ANTIMICROBIANOS EN GALICIA 2018

Tabla 5-2. Aislamientos de *A. baumannii* en sangre en 2015-2018 por hospital

Hospital	2015	2016	2017	2018
CHUAC	2	1	1	0
CHUO	0	1	0	0
CHUP	2	1	2	1
CHUS	0	3	2	2
CHUVI	2	3	5	1
HCBa	0	0	0	0
HCCO	1	0	0	0
HUFe	0	0	0	1
HCMonf	-	-	-	0
HULA	0	0	0	0
POVISA	1	2	4	2
<b>Total</b>	<b>8</b>	<b>11</b>	<b>14</b>	<b>7</b>

De los antibióticos estudiados para *A. baumannii*, los únicos que mostraron resistencias en el año 2018 fueron ceftazidima (14,3%, n=1) y piperacilina-tazobactam (28,6%, n=2). El aislamiento resistente a ceftazidima perteneció al hospital HUFe y se aisló en una mujer del grupo de 45 a 64 años. Los dos aislamientos resistentes a piperacilina-tazobactam procedieron del CHUVI y del HUFe y se aislaron en pacientes de 15 a 64 años.

En el año 2017 los catorce *A. baumannii* analizados fueron sensibles para todos los antibióticos estudiados excepto para piperacilina-tazobactam, que presentó un porcentaje de resistencia del 7,7% (n=1). La cepa resistente se aisló en el CHUP.

En el año 2016, fue donde hubo mayores tasas de resistencias, de modo que se detectaron 3 cepas en el CHUS que fueron multirresistentes: resistencia a ceftazidima, piperacilina-tazobactam, ciprofloxacino, amikacina, impenem y meropenem. Estas cepas se aislaron en hombres, pertenecientes al grupo de edad de 45 a 74 años. Además en el año 2016 se aisló una cepa de *A. baumannii* en el CHUVI resistente a piperacilina-tazobactam y dos en el CHUS resistentes a gentamicina. En ese mismo año se aisló una cepa de *A. baumannii* en el CHUO que fue resistente a gentamicina y colistina y pertenecía a una mujer del grupo de 75 años y más.

En el año 2015, se aisló una cepa de *A. baumannii* en el CHUO resistente a piperacilina-tazobactam y otra en el CHUVI resistente a colistina, que perteneció a un hombre del grupo de 15 a 44 años. Durante ese año no se aislaron cepas resistentes ni a ceftazidima, ni quinolonas, ni aminoglucósidos ni carbapenems.

Durante todo el período analizado 2015-2018, no se aisló ninguna cepa resistente a tigeciclina.

A nivel de España informaron al EARS-N en 2017 los datos de 88 aislamientos de *A. baumannii*, de modo que el porcentaje de resistencias a quinolonas fue del 70,5%, el de resistencias a aminoglucósidos del 54,5% y el de carbapenems del 68,2%. Como los datos de las resistencias anuales, por el escaso número de cepas de *A. baumannii* aisladas, no son concluyentes procedimos a calcular el porcentaje de resistencias durante todos el período analizado años 2015 -2018 (n=40) de modo que las resistencias a ciprofloxacino, gentamicina e imipenem fueron del 7,5% (n=3).

### **Multirresistencia.**

Tal y como analiza el EARS-N mostramos los datos de las resistencias únicas y/o combinadas a aminoglucósidos, quinolonas y carbapenems. En este informe los antibióticos testigo fueron: gentamicina, imipenem y ciprofloxacino. Los resultados se muestran en la tabla 5-4. Solo se escogieron los aislamientos en los que estaban informados los tres antibióticos.

Durante el período del estudio, solo en el año 2016 hubo aislamientos resistentes a las tres familias de antibióticos analizadas, de modo que en el global de España, según los datos enviados al EARS-N en 2017, el 51,1% fueron resistentes a fluorquinolonas, aminoglucósidos y carbapenems, mientras que el dato medio de la UE supone un 28,4% del total.

Tabla 4-13. Resistencias únicas y combinadas de *A. baumannii*. Evolución y comparación con EARS-N 2017.

		2015	2016	2017	2018	EARS-N 2017
<b>Sensibles a todos</b>		<b>100,0</b>	<b>63,4</b>	<b>100,0</b>	<b>100,0</b>	<b>45,0</b>
<b>Resistencia única</b>		<b>0,0</b>	<b>9,1</b>	<b>0,0</b>	<b>0,0</b>	<b>4,3</b>
	Quinolonas	0,0	0,0	0,0	0,0	2,7
	Carbapenems	0,0	0,0	0,0	0,0	1,0
	Aminoglucósidos	0,0	9,1	0,0	0,0	0,6
<b>Resistencia doble</b>		<b>0,0</b>	<b>9,1</b>	<b>0,0</b>	<b>0,0</b>	<b>7,5</b>
	Quinolonas+carbapenems	0,0	9,1	0,0	0,0	4,8
	Aminoglucósidos+carbapenems	0,0	0,0	0,0	0,0	2,5
	Aminoglucósidos+quinolonas	0,0	0,0	0,0	0,0	0,2
<b>Resistentes a todos</b>	Aminoglucósidos+quinolonas+carbapenems	<b>0,0</b>	<b>18,2</b>	<b>0,0</b>	<b>0,0</b>	<b>43,2</b>

## Capítulos 6 y 7

### Resistencia en *Enterococcus* sp. en Galicia durante 2015 a 2018

#### Introducción. Mecanismos de resistencia. Resultados.

## INTRODUCCIÓN

Las bacterias del género *Enterococcus* son cocos Gram positivo. 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 trimetoprim/sulfametoxazol, y a concentraciones terapéuticas 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  $\geq 256$  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 estreptomina) 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  $\geq 2000$  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 gluco péptidos.**

El mecanismo bioquímico de resistencia a los gluco péptidos 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 gluco péptidos esta capacidad de sintetizar precursores alternativos puede ser constitutiva o inducible por los gluco péptidos.

Se han descrito 8 operones distintos que median la resistencia adquirida a gluco péptidos 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  $\geq 64$  mg/l) y a teicoplanina (CMI  $\geq 16$  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<sub>B</sub> (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 fluoroquinolonas.**

La actividad de ciprofloxacino frente a enterococos es moderada y la RAN a fluoroquinolonas es frecuente en aislados clínicos de enterococos. Las nuevas fluoroquinolonas, moxifloxacino y

gatifloxacino son algo más activas frente a enterococos, pero las cepas resistentes a ciprofloxacino son generalmente resistentes a moxifloxacino y gatifloxacino.

La RAN está mediada por mutaciones del gen *parC* (topoisomerasa IV) y del gen *gyrA* (ADN girasa). La resistencia de bajo nivel también puede ser debida a alteraciones en la captación de estos antimicrobianos al interior de la bacteria.

### **Resistencia a oxazolidinonas.**

Esta resistencia es poco frecuente. Y se debe a la mutación G2576T en 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.

## Capítulo 6

### Resistencia en *Enterococcus faecalis* en Galicia entre 2015 y 2018

#### RESULTADOS

Durante 2018 se aislaron *Enterococcus faecalis* en muestras de sangre en 375 en episodios. Respecto al sexo el 72,3% correspondieron a hombres y el 27,7% a mujeres. Índice de masculinidad 2,61. El 53,9% de los aislamientos se produjeron en personas del grupo de edad de 75 años y más. En la tabla 6-1 se muestra el número de aislamientos por sexo, grupo de edad y tipo de muestra en el período de seguimiento desde el año 2015 al 2018.

Tabla 6-1. *E. faecalis* por hospital desde el año 2015 al 2018. Datos generales.

Variable	2015	2016	2017	2018
Hombres	205	239	249	271
Mujeres	97	101	99	104
IM	2,11	2,37	2,52	2,61
0 a 4 años	7	14	5	9
5 a 14 años	0	1	1	2
15 a 44 años	16	22	19	19
45 a 64 años	63	69	83	58
65 a 74 años	63	80	67	85
75 y más años	153	154	173	202
% 75 y más años	50,7	45,3	49,7	53,9
Total aislamientos	302	340	348	375

El número de aislamientos aportados por cada hospital se muestra en la tabla 6-2.

Tabla 6-2. Aislamientos de *E. faecalis* en sangre en 2013-2018 por hospital

Hospital	2015	2016	2017	2018
CHUAC	52	77	60	69
CHUO	26	38	34	29
CHUP	27	25	27	38
CHUS	82	61	82	55
CHUVI	52	62	76	83
HCBa	3	4	4	1
HCCO	7	4	4	13
HUFe	13	14	15	27
HCMonf	-	-	-	4
HULA	25	48	29	43
POVISA	15	7	17	13

### Aminopenicilinas. Ampicilina.

Se analizó la sensibilidad de *E. faecalis* a ampicilina en 2018 en 374 aislamientos de modo que el 0,53% fueron resistentes. Los aislamientos resistentes (n=2) procedieron de hombres ingresados en los hospitales CHUAC y CHUVI. En la tabla 6-3 se muestran los porcentajes de resistencias de *E. faecalis* a ampicilina globales y desglosados por hospital en el período entre 2015 y 2018. Las tasas de incidencia de las resistencias de *E. faecalis* en 2018 por sexo, fue de 0,15 aislamientos/10<sup>5</sup>-hab en hombres y de 0,00 aislamientos/10<sup>5</sup>-hab en mujeres. Por grupo de edad, solo hubo aislamientos resistentes en 2018 en los grupos de 45 a 64 años (tasa de incidencia de resistencias de 0,13 aislamientos/10<sup>5</sup>-hab) y en el de 75 años y más (0,28 aislamientos/10<sup>5</sup>-hab).

Tabla 6-3. *E. faecalis* resistentes para ampicilina en el período 2015-2018.

Ampicilina	2015	2016	2017	2018
Nº de aislamientos analizados	300	340	348	374
%R total Galicia	0,67	0,0	0,57	0,53
%R HCBa	33,3 (n=3)	0,0	0,0	0,0
%R HCCo	0,0	0,0	0,0	0,0
%R CHUP	0,0	0,0	3,7 (n=27)	0,0
%R CHUAC	0,0	0,0	0,0	1 (n=69)
%R CHUO	0,0	0,0	0,0	0,0
%R CHUS	0,0	0,0	0,0	0,0
%R CHUVI	1,9 (n=52)	0,0	1,3 (n=76)	1,2 (n=81)
%R HULA	0,0	0,0	0,0	0,0
%R HUFe	0,0	0,0	0,0	0,0
%R HCMonf	-	-	-	0,0
%R POVISA	0,0	0,0	0,0	0,0

### Oxazolidinonas: Linezolid.

Durante el año 2018 se analizó la sensibilidad de *E. faecalis* a linezolid en 374 aislamientos y el porcentaje de resistencia fue del 1'3% (n=5). Fue más frecuente en hombres (n=4) que en mujeres (n=1) y esa diferencia es no significativa .

En 2018 los aislamientos resistentes a linezolid ocurrieron en tres hospitales, CHUVI (3,6% de resistencia, n=80), HULA (2,3% de resistencia, n=42) y POVISA (7,7% de resistencia, n=13)

Las tasa de incidencia de la resistencia a linezolid por sexo fue de 0,31 aislamientos/10<sup>5</sup>-hab en hombres y de 0,07 aislamientos/10<sup>5</sup>-hab en mujeres. Por grupo de edad los aislamientos ocurrieron en personas de más de 45 años, y las tasas de incidencia de las resistencias a linezolid fueron de 0,13 aislamientos/10<sup>5</sup>-hab en el grupo de 45 a 64 años, de 0,31 aislamientos/10<sup>5</sup>-hab en el de 65 a 74 años y de 0,85 aislamientos/10<sup>5</sup>-hab en el de 75 años y más.

En la tabla 6-4 se muestra la evolución de los porcentajes de resistencia de *E. faecalis* a linezolid por año y hospital de procedencia de las cepas.

Tabla 6-4. *E. faecalis* resistentes para linezolid en el período 2015-2018.

Linezolid	2015	2016	2017	2018
Nº de aislamientos analizados	301	338	348	374
%R total Galicia	0,66	0,0	0,86	1,3
%R HCBa	0,0	0,0	0,0	0,0
%R HCCo	0,0	0,0	0,0	0,0
%R CHUP	3,7 (n=27)	0,0	0,0	0,0
%R CHUAC	0,0	0,0	3,3 (n=60)	0,0
%R CHUO	0,0	0,0	0,0	0,0
%R CHUS	1,2 (n=82)	0,0	0,0	0,0
%R CHUVI	0,0	0,0	0,0	3,6 (n=80)
%R HULA	0,0	0,0	0,0	2,3 (n=42)
%R HUFe	0,0	0,0	0,0	0,0
%R HCMonf	-	-	-	0,0
%R POVISA	0,0	0,0	5,9 (n=17)	7,7 (n=13)

### Glucopéptidos: Vancomicina.

En el año 2018 se estudió la sensibilidad de *E. faecalis* a vancomicina en 375 aislamientos y no hubo ninguno resistente.

A lo largo del período 2015 a 2018 solamente se aisló una cepa de *E. faecalis* resistente a vancomicina, y fue en el año 2017, en el CHUVI y pertenecía a un hombre del grupo de edad de 65 a 74 años. En el año 2015 hubo una cepa que mostró resistencia intermedia.

## Capítulo 7

### Resistencia en *Enterococcus faecium* en Galicia entre 2015 y 2018.

#### RESULTADOS

Durante 2018 se aislaron *Enterococcus faecium* en muestras de sangre en 181 en episodios. Respecto al sexo el 62,4% correspondieron a hombres y el 37,6% a mujeres. Índice de masculinidad 1,66. El 51,4% de los aislamientos se produjeron en personas del grupo de edad de 75 años y más. En la tabla 7-1 se muestra el número de aislamientos por sexo, grupo de edad y tipo de muestra en el período de seguimiento desde el año 2015 al 2018. Cabe destacar que durante el período de seguimiento, a partir del año 2016, el número de aislamientos de *E. faecium* en sangre fue aumentando y en el último año la mitad se aislaron en personas de 75 años y más, de modo que puede tener que ver con el envejecimiento de la población de Galicia.

Tabla 7-1. *E. faecium* por hospital desde el año 2015 al 2018. Datos generales.

Variable	2015	2016	2017	2018
Hombres	95	91	101	113
Mujeres	62	49	71	68
IM	1,53	1,86	1,42	1,66
0 a 4 años	4	7	5	2
5 a 14 años	0	0	1	1
15 a 44 años	10	6	8	12
45 a 64 años	35	36	37	34
65 a 74 años	43	30	51	39
75 y más años	65	61	72	93
% 75 y más años	41,4	43,6	41,4	51,2
Total aislamientos	157	140	174	181

El número de aislamientos aportados por cada hospital se muestra en la tabla 7-2.



Tabla 7-2. Aislamientos de *E. faecalis* en sangre en 2013-2018 por hospital

Hospital	2015	2016	2017	2018
CHUAC	30	27	33	44
CHUO	18	21	13	23
CHUP	11	13	11	9
CHUS	39	23	40	37
CHUVI	29	22	39	34
HCBa	0	6	3	1
HCCO	1	0	1	2
HUFe	5	7	5	6
HCMonf	-	-	-	2
HULA	20	17	17	20
POVISA	4	4	12	3

### Aminopenicilinas: ampicilina.

En el año 2018 se estudió la sensibilidad de *E. faecium* a ampicilina en 180 aislamientos y el porcentaje de resistencias fue del 85%. No hubo diferencias estadísticamente significativas en las resistencias en relación al sexo de las personas en las que se aislaron los *E. faecium*. Según el grupo de edad, en el de 5 a 14 años no hubo ninguna cepa resistente, pero en ese grupo solo hubo un aislamiento de *E. faecium*.

En la tabla 7-3 se muestra la evolución de los porcentajes de resistencia de *E. faecium* a ampicilina por año y hospital de procedencia de las cepas.

La tasa de incidencia de las resistencias de *E. faecium* a ampicilina por grupo de edad fue más del doble en el grupo de 75 años y más (22,37 aislamientos/10<sup>5</sup>-hab) que en el que le sigue en frecuencia, el de 65 a 74 años (10,32 aislamientos/10<sup>5</sup>-hab). Respecto al sexo, la tasa de incidencia fue el doble en hombres (7,61 aislamientos/10<sup>5</sup>-hab) que en mujeres (3,85 aislamientos/10<sup>5</sup>-hab).

**RESUMEN INFORME SOGAMIC SOBRE RESISTENCIAS A ANTIMICROBIANOS EN GALICIA 2018**

Tabla 7-3. *E. faecium* resistentes para ampicilina en el período 2015-2018.

Ampicilina	2015	2016	2017	2018
<b>Nº de aislamientos analizados</b>	156	138	172	180
<b>%R total Galicia</b>	87,8	89,1	87,8	85,0
<b>%R HCBA</b>	-	50,0 (n=6)	66,7 (n=3)	100,0 (n=1)
<b>%R HCCo</b>	100,0 (n=1)	-	100,0 (n=1)	100,0 (n=2)
<b>%R CHUP</b>	54,5 (n=11)	76,9 (n=13)	81,8 (n=11)	75,0 (n=8)
<b>%R CHUAC</b>	90,0 (n=30)	100,0 (n=27)	81,8 (n=33)	95,4 (n=44)
<b>%R CHUO</b>	100,0 (n=18)	85,7 (n=21)	100,0 (n=13)	78,3 (n=23)
<b>%R CHUS</b>	92,1 (n=38)	100,0 (n=22)	97,4 (n=39)	86,5 (n=37)
<b>%R CHUVI</b>	89,7 (n=29)	85,7 (n=21)	86,8 (n=38)	73,5 (n=34)
<b>%R HULA</b>	75,0 (n=20)	82,3 (n=17)	82,3 (n=17)	90,0 (n=20)
<b>%R HUFé</b>	100,0 (n=5)	100,0 (n=7)	80,0 (n=5)	83,3 (n=6)
<b>%R HCMonf</b>	-	-	-	50,0 (n=2)
<b>%R POVISA</b>	100,0 (n=4)	100,0 (n=4)	83,3 (n=12)	100,0 (n=3)

**Oxazolidinonas: Linezolid.**

Se analizó la sensibilidad de *E. faecium* a linezolid en 2018 en 180 aislamientos y el porcentaje de cepas resistentes fue del 3,9%. No hubo ningún aislamiento resistente en menores de 45 años, con un mayor porcentaje de resistencias en el grupo de 45 a 64 años, 8,8%. No hubo diferencias estadísticamente significativas en las resistencias de *E. faecium* a linezolid entre hombres y mujeres. Las tasa de incidencia de las resistencias por grupo de edad fueron de 0,38 aislamientos/10<sup>5</sup>-hab en el grupo de 45 a 64 años, de 0,31 aislamientos/10<sup>5</sup>-hab en el de 65 a 74 años y de 0,85 aislamientos/10<sup>5</sup>-hab en el de 75 años y más.

Respecto a los hospitales de procedencia de los aislamientos resistentes en 2018, solo se aislaron en tres hospitales: CHUAC (n=6,8%, n=44), CHUS (8,1%, n=37) y HUFé (16,7%, n=6).

En el año 2017 hubo una cepa de *E. faecium* resistente a linezolid que se aisló en un hombre del grupo de edad de 65 a 74 años y procedente del CHUVI. El desajuste que existe respecto a

informes previos es porque hubo 6 cepas con categoría de sensibilidad intermedia, que aquí no se contabilizan.

Durante los años 2015 y 2016 no hubo ninguna cepa de *E. faecium* resistente a linezolid y hubo 7 aislamientos con sensibilidad intermedia.

### **Glucopéptidos: Vancomicina.**

A lo largo del año 2018 se estudió la sensibilidad de *E. faecium* a vancomicina en 181 aislamientos procedentes de sangre, de modo que el porcentaje de resistencias fue del 1,1%. Los dos aislamientos resistentes procedieron de hombres, mayores de 45 años y del hospital CHUAC.

En el año 2017 se aisló una cepa de *E. faecium* resistente a vancomicina (0,57, n=174) en una niña de 0 a 4 años procedente del hospital CHUS.

En el año 2016 no se aislaron cepas de *E. faecium* en sangre resistentes a vancomicina.

En el año 2015 se aislaron 2 cepas de *E. faecium* resistentes a vancomicina (1,3%, n=157), una en un hombre y otra en una mujer pertenecientes a los grupos entre 15 a 64 años y ambas procedentes del hospital CHUO.

Si nos comparamos con los datos presentados por el EARS-N en 2017, nuestros porcentajes de resistencia son inferiores a los del global de España (1,8% en 2017) y nos situaríamos en el 7º puesto con menores resistencias de *E. faecium* a vancomicina a nivel de la UE (mínimos: Islandia, Luxemburgo, Malta y Suecia con 0,0% y máximo: Chipre con 43,9% de resistencias).

## Capítulo 8

### Resistencias en *Streptococcus pneumoniae* en Galicia durante 2013 y 2018

#### 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  $\leq 2$  mg/L) y el 99% son sensibles a la cefotaxima (CMI  $\leq 1$  mg/L).

**Resistencia a macrólidos.** La eritromicina se está utilizando como alternativa terapéutica a la penicilina en los casos de alergia a este antibiótico. Desde 1979 hasta hoy se va observando un

aumento progresivo del porcentaje de cepas 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 con más frecuencia en los aislamientos clínicos en España.

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

#### Otros antimicrobianos.

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

Con respecto a las **quinolonas**, aunque las fluoroquinolonas de última generación pueden desarrollar un papel importante en el tratamiento de la neumonía grave, es preferible actuar con prudencia evitando el desarrollo de no sensible.

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

## RESULTADOS

Durante el año 2018 se analizaron 367 aislamientos de neumococo en sangre (n=348) o LCR (n=19). Los aislamientos fueron más frecuentes en hombres (índice de masculinidad 1,5) y en un 52,2% de los casos se aislaron en personas mayores de 64 años. En la tabla 8-1 se muestra el número de aislamientos de *S. pneumoniae* en Galicia y su evolución en el período comprendido entre los años 2013 a 2018. Durante ese período se estudiaron 1.610 cepas de *S. pneumoniae*, 1.513 en sangre y 97 en LCR. Se aprecia un aumento en los aislamientos en 2015 a 2016 en

RESUMEN INFORME SOGAMIC SOBRE RESISTENCIAS A ANTIMICROBIANOS EN GALICIA 2018

relación al período 2013 y 2014, pero en 2018 el incremento fue del 7,5% en relación año 2016 y del 5,5% en relación al año 2017.

Tabla 8-1. Aislamientos de *S. pneumoniae* en el periodo 2013-2018 por tipo de muestra, sexo y grupo de edad.

Aislamientos de <i>S. pneumoniae</i>	2013	2014	2015	2016	2017	2018	Total general
LCR	19	21	19	7	12	19	97
Sangre	209	180	270	239	267	348	1513
Hombre	133	127	164	149	183	210	966
Mujer	95	74	125	97	96	157	644
IM	1,40	1,72	1,31	1,54	1,91	1,34	1,5
0-4	10	9	24	13	11	12	79
5-14	8	7	7	2	3	6	33
15-44	32	32	42	32	38	60	236
45-64	61	57	64	66	76	94	418
mayores de 64	116	96	152	133	151	193	841
% mayores de 64 años	50,9	47,8	52,6	54,1	54,1	52,6	52,2
<b>Total general</b>	<b>228</b>	<b>201</b>	<b>289</b>	<b>246</b>	<b>279</b>	<b>367</b>	<b>1610</b>
% aislamientos respecto al total	14,2	12,5	18	15,3	17,3	22,8	100

IM: índice de masculinidad

El número de *S. pneumoniae* según el hospital de procedencia de las cepas se muestra en la tabla 8-2.

Tabla 8-2. Evolución de los aislamientos de *S. pneumoniae* por hospital. Período 2013-2018

HOSPITAL	2013	2014	2015	2016	2017	2018
<b>CHUP</b>	27	20	43	25	28	56
<b>CHUO</b>	17	20	18	18	18	18
<b>CHUAC</b>	36	41	57	51	48	72
<b>CHUS</b>	42	34	59	42	36	63
<b>HCBa</b>	5	5	5	3	3	0
<b>HCCo</b>	17	4	4	10	9	12
<b>POVISA</b>	6	6	9	3	15	10
<b>HCMonf</b>	1	3	1	1	3	7
<b>HFE</b>	13	14	22	18	20	33
<b>CHUVI</b>	43	27	43	37	56	66
<b>HULA</b>	21	27	28	38	43	30
<b>Total</b>	<b>228</b>	<b>201</b>	<b>289</b>	<b>246</b>	<b>279</b>	<b>367</b>

### **Beta-lactámicos: penicilina.**

El porcentaje de aislamientos de neumococo resistente a penicilina por hospital siguiendo criterios meníngeos (resistente=CMI $\geq$ 12 mg/L) se muestran en la tabla 8-3. El porcentaje de aislamientos resistentes durante el año 2018 fue del 12,5% de las cepas. Se constata un gran incremento de resistencia a penicilina en Galicia durante 2013, 7 puntos porcentuales respecto a 2012 (datos no mostrados) aunque con un descenso paulatino entre 2013 y 2016, incrementándose en 2017, para disminuir de nuevo en 2018, con un descenso de 11 puntos porcentuales en 2018 respecto a 2013.

Sin embargo, con los nuevos criterios CLSI no meníngeos (resistencia si CMI $\geq$ 8 mg/L), no hubo ninguna cepa resistente a penicilina, aunque hubo 4 cepas con resistencia intermedia, 2 en el CHUVI, una en el HULA y otra en el CHUP. Los años de aislamiento de estas cepas fueron una en el 2014, dos en el 2015 y otra en el año 2018 y las CMI fueron en tres CMI=4 mg/L y en una CMI=6 mg/L.

Respecto a las resistencias por hospital en 2018, destaca que en el CHUO y en el HCMonf hubo un exceso de resistencias de neumococo a penicilina en relación al total, con diferencias estadísticamente significativas, p=0,006 y p=0,01, respectivamente; aunque hay que destacar que en estos hospitales el número de aislamientos analizados fue escaso, 18 en el CHUO y 7 en HCMonf. Por otra parte en el HUFé, durante el año 2018 no se aisló ninguna cepa resistente a penicilina.

Durante el año 2018 el porcentaje de aislamientos de neumococo resistentes a penicilina según criterios CLSI meníngeos por grupo de edad fue: 25% en el grupo de 0 a 4 años, 16,6% en el de 5 a 14 años, 6,6% en el de 15 a 44 años, 10,6% en el de 45 a 64 años y 14,5% en el de 65 y más años.

### **Beta-lactámicos: cefotaxima.**

En 2018 no hubo ningún aislamiento con CMI $\geq$ 2 mg/L en LCR o CMI $\geq$ 4 mg/L en sangre. Según criterios de CLSI, hubo un aislamiento en LCR resistente (CMI=2 mg/L) en el año 2014.



Tabla 8-3. Porcentaje de resistencia de *S. pneumoniae* a penicilina en el período 2013/2018, criterios meníngeos CLSI.

Penicilina	2013	2014	2015	2016	2017	2018
<b>Aislamientos analizados</b>	225	198	285	245	277	367
<b>%R total Galicia</b>	23,1	19,7	15,8	13,1	15,9	12,5
<b>%I+R EARS-Net España</b>	28	27,9	23,5	25	22,5	-
<b>%R HCBA</b>	20 (n=5)	0 (n=5)	40 (n=5)	0 (n=3)	66,6 (n=3)	-
<b>%R HCCo</b>	29,4 (n=17)	0 (n=4)	25 (n=4)	10 (n=10)	0 (n=9)	16,7 (n=12)
<b>%R CHUP</b>	38,5 (n=26)	31,6 (n=19)	23,8 (n=42)	24 (n=25)	21,4 (n=28)	10,7 (n=56)
<b>%R CHUAC</b>	25 (n=36)	12,2 (n=41)	12,3 (n=57)	19,6 (n=51)	12,5 (n=48)	12,5 (n=72)
<b>%R CHUO</b>	18,8 (n=16)	35 (n=20)	5,6 (n=18)	22,2 (n=18)	38,9 (n=18)	27,8 (n=18)
<b>%R CHUS</b>	14,6 (n=41)	26,5 (n=34)	13,8 (n=58)	2,4 (n=42)	17,1 (n=35)	14,3 (n=63)
<b>%R CHUVI</b>	16,3 (n=43)	14,8 (n=27)	19,5 (n=41)	16,7 (n=36)	14,3 (n=56)	12,1 (n=66)
<b>%R HULA</b>	38,1 (n=21)	8 (n=25)	10,7 (n=28)	2,6 (n=38)	11,6 (n=43)	10 (n=30)
<b>%R HUFe</b>	7,7 (n=13)	28,6 (n=14)	9,1 (n=22)	11,1 (n=18)	5 (n=20)	0 (n=33)
<b>%R HCMonf</b>	0 (n=1)	0 (n=3)	0 (n=1)	0 (n=1)	0 (n=3)	42,9 (n=7)
<b>%R POVISA</b>	33,3 (n=6)	33,3 (n=6)	33,3 (n=9)	33,3 (n=3)	21,4 (n=14)	10 (n=10)

**Macrólidos: eritromicina.**

En el año 2018, el 15,8% de los aislamientos de neumococo fueron resistentes a eritromicina. Durante el período entre 2013 a 2018, se analizó la sensibilidad a eritromicina en 1.598 aislamientos, 99,25% del total. Los porcentajes de aislamientos de neumococo resistentes a eritromicina por año y hospital, se muestran en la tabla 8-4. Desde 2014 se observa un descenso paulatino de las resistencias de neumococo a eritromicina.

Los aislamientos de neumococo resistentes a eritromicina según el grupo de edad durante 2018 se distribuyeron del siguiente modo: 50% aislamientos resistentes en el grupo de 0 a 4 años, 6,6%

**RESUMEN INFORME SOGAMIC SOBRE RESISTENCIAS A ANTIMICROBIANOS EN GALICIA 2018**

en 5 a 14 años, 6,6% en el de 15 a 44 años, 9,6% en el de 45 a 64 años y 19,7% en el de 65 años y más.

Durante el año 2018 se estudió el fenotipo de resistencia a 58 aislamientos, identificándose fenotipo M en 4 aislados y fenotipo MLSc en 54 aislamientos de neumococo. Entre 2013 y 2018 se estudiaron los fenotipos de resistencia asociados a macrólidos en 342 de los 345 aislamientos resistentes y los resultados son los siguientes: fenotipo M (10,5%, n=36), fenotipo MLSc (88,01%, n=301) y MLSi (1,46% n=5). Los aislamientos con el fenotipo M procedieron fundamentalmente del CHUAC (n=8), HULA (n=8), CHUS (n=7), CHUVI (n=5), CHUP (n=2), HCCo (n=2), HCBa (n=1). No hubo aislamientos con fenotipo de resistencia M en HUFe, HCMonf ni POVISA. Los 5 aislamientos con resistencia con fenotipo MLSi procedieron del CHUAC (n=2), del CHUS (n=1), del HULA (n=1) y del CHUVI (n=1).

Tabla 8-4. Porcentaje de resistencia de *S. pneumoniae* a eritromicina en el período 2013/2018.

<b>Eritromicina</b>	<b>2013</b>	<b>2014</b>	<b>2015</b>	<b>2016</b>	<b>2017</b>	<b>2018</b>
<b>Aislamientos analizados</b>	225	198	286	245	277	367
<b>%R total Galicia</b>	23,6	27,3	23,4	22,0	21,3	15,8
<b>%R HCBa</b>	20 (n=5)	60,0 (n=5)	20,0 (n=5)	33,3 (n=3)	66,6 (n=3)	-
<b>%R HCCo</b>	5,9 (n=17)	25,0 (n=4)	0,0 (n=3)	40,0 (n=10)	22,2 (n=9)	25,0 (n=12)
<b>%R CHUP</b>	46,2 (n=26)	47,4 (n=19)	27,9 (n=43)	28,0 (n=25)	32,1 (n=28)	12,5 (n=56)
<b>%R CHUAC</b>	33,3 (n=36)	21,9 (n=41)	14,0 (n=57)	21,6 (n=51)	18,7 (n=48)	20,8 (n=72)
<b>%R CHUO</b>	18,7 (n=16)	35,0 (n=20)	22,2 (n=18)	33,3 (n=18)	27,8 (n=18)	22,2 (n=18)
<b>%R CHUS</b>	9,7 (n=41)	26,5 (n=34)	29,3 (n=58)	14,3 (n=42)	17,1 (n=35)	7,9 (n=63)
<b>%R CHUVI</b>	13,9 (n=43)	29,6 (n=27)	30,9 (n=42)	22,2 (n=36)	26,8 (n=56)	15,1 (n=66)
<b>%R HULA</b>	47,6 (n=21)	8,0 (n=25)	21,4 (n=28)	21,0 (n=38)	16,3 (n=43)	16,7 (n=30)
<b>%R HUFe</b>	15,4 (n=13)	21,4 (n=14)	9,1 (n=22)	11,1 (n=18)	15,0 (n=20)	6,1 (n=33)
<b>%R HCMonf</b>	0,0 (n=1)	33,3 (n=3)	0,0 (n=1)	0,0 (n=1)	0,0 (n=3)	28,6 (n=7)
<b>%R POVISA</b>	33,3 (n=6)	33,3 (n=6)	44,4 (n=9)	33,3 (n=3)	7,1 (n=14)	50,0 (n=10)

### **Quinolonas: levofloxacino.**

En 2018 se aislaron 4 cepas de neumococo resistentes a levofloxacino lo que supone un porcentaje del 1,1%.

Durante el período 2013 a 2018 se identificaron 13 cepas resistentes a levofloxacino, 0'8%. Los hospitales de procedencia de los aislamientos fueron: CHUO (n=1), CHUAC (n=3), HCCo (n=2), HCMonf (n=2), HULA (n=4) y CHUVI (n=1). Los años en que se aislaron las cepas fueron: 2013 (n=3), 2014 (n=1), 2015 (n=1), 2016 (n=3), 2017 (n=1) y 2018 (n=4). Cabe destacar que del total de cepas resistentes, más de la mitad procedieron de la EOXI de Lugo.

### **Resistencia doble a penicilina y eritromicina.**

Al realizar el análisis del año 2018 la concordancia entre la resistencia doble a penicilina y eritromicina fue débil ( $\kappa=0'26$ . IC95%: 0'26-0'52), y el porcentaje de resistencia a ambos fue 6.8%.

El porcentaje de cepas de *S. pneumoniae* que presentaron resistencia dual a penicilina y eritromicina entre 2013 y 2018 fue del 9,5% y el 71'8% de los aislados fue sensible a ambos. El test de Kappa indicó concordancia débil entre las resistencias a penicilina y eritromicina ( $\kappa=0'39$ . IC95%: 0'33-0'44).

**Vancomicina.** No se encontraron aislamientos resistentes a vancomicina.

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

En las cepas 1.598 cepas de neumococo en las que se serotipó en el período 2013 a 2018, se identificaron 59 serotipos diferentes y en éstos, 484 de las cepas (30,3%) pertenecen a serotipos incluidos en la vacuna 13-valente. Se identificaron todos los serotipos que presenta la vacuna menos el serotipo 5.

Los serotipos más frecuentes a lo largo del período se muestran en la figura y fueron el 8 (n=280), el 3 (n=219), 19A (n=96), 22F (n=95), 6C (n=70), 12F (n=60), 7F (n=54), 11A (n=54), 15A (n=51), 31 (n=36), 33F (n=32), 10A (n=32), 23A (n=31), 1 (n=31), 23B (n=27), 24F (n=26), 35B (n=26), 15B (n=25), 35F (n=25), 19F (n=22), 16 (n=20), 4 (n=19), 14 (n=16), 18C (n=15), 15C (n=14), 16F (n=14), 24 (n=11), 21 (n=10), 17F (n=10), 9V (n=9), 24B (n=8) y otros (n=160).

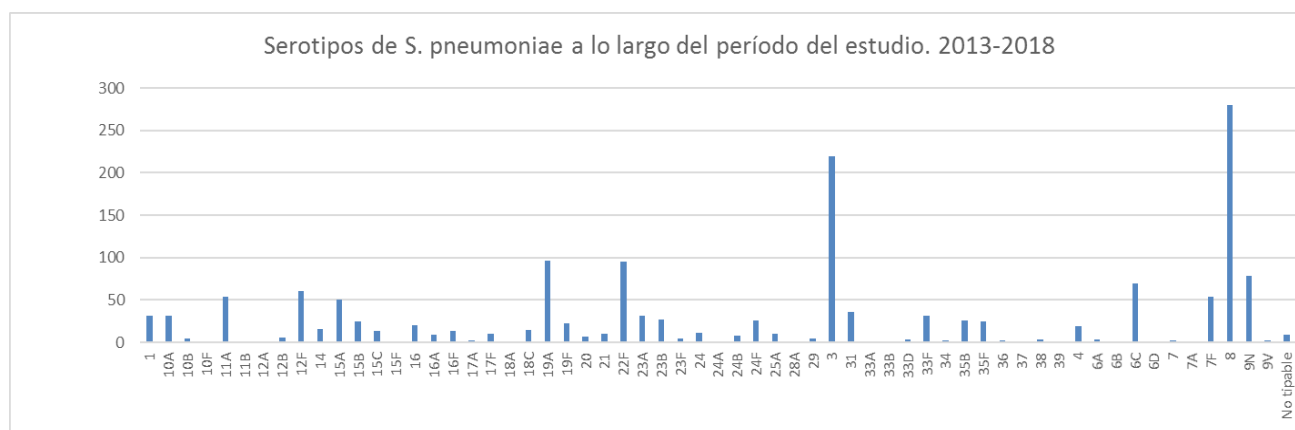


Figura. Número de aislamientos de neumococo por serotipo en el período 2013 a 2018

Utilizando criterios meníngeos, los serotipos identificados entre 2013 y 2018 con resistencia a penicilina fueron por orden de mayor a menor porcentaje de resistencia: 14 (87,5%), 11A (72,2%), 24F (69,2%), 15A (54,9%), 23B (51,8%), 19F (45,4%), 6C (35,7%), 19A (17,8%). Cabe destacar que ni del serotipo 8 ni del 3, que son los más frecuentes, se aislaron cepas resistentes. En el Anexo 8 se pueden observar las resistencias a penicilina por serotipo y grupo de edad.

Las cepas con resistencia intermedia a penicilina con los nuevos criterios de CLSI se correspondieron fundamentalmente con el serotipo 11A (n=3) y 19A (n=1). Con estos criterios no hubo ningún aislamiento resistente a penicilina.

Respecto a eritromicina los serotipos más frecuentemente identificados prácticamente no están asociados con resistencia. El serotipo 3 tiene un porcentaje de resistencia del 1,4% y el serotipo 8 un 1,1% de resistencia a eritromicina. Los serotipos más asociados con resistencia a eritromicina fueron: 6C (94,3%), 15A (84,3%), 19A (72,9%), 19F (72,7%), 24F (69,2%), 23A (67,7%), 15B (64,0%), 15C (50%).

De las 1.598 cepas de neumococo serotipadas entre 2013 y 2018, 483 (30%) pertenecían a serotipos incluidos en la vacuna 13-valente. Se identificaron todos los serotipos vacunales excepto el serotipo 5.

La comparación de resistencia a penicilina, siguiendo criterios meníngeos de CLSI, entre cepas pertenecientes a serotipos incluidos y no incluidos en la vacuna 13-valente, durante el año 2018, no se aprecian diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,12$ ), con un porcentaje de

resistencias del 6,5% entre los serotipos incluidos en la vacuna 13-valente y un 13,7% de resistencias en los no incluidos en la vacuna 13-valente.

Respecto a eritromicina, en el año 2018 los aislamientos resistentes de los serotipos incluidos en la vacuna 13-valente supusieron el 11,47% y los no incluidos en la vacuna 13-valente el 16,7% y esas diferencias no son estadísticamente significativas ( $p=0,30$ ).

**ANEXO 1. RESISTENCIA EN *S. aureus* EN GALICIA DURANTE 2013 A 2018**

Tabla 1-1. Evolución de las tasas de aislamientos resistentes de *S. aureus*/10<sup>5</sup>hab en Galicia por sexo.

Año	Oxacilina	Eritromicina	Clindamicina	Gentamicina	Levofloxacino	Cotrimoxazol	Rifampicina
HOMBRES							
2013	6,67	7,12	-	1,42	-	0,30	0,22
2014	7,92	6,86	-	1,51	-	0,45	0,00
2015	5,54	6,68	5,54	1,44	6,45	0,30	0,00
2016	7,18	7,94	4,89	0,99	6,87	0,38	0,31
2017	8,43	10,58	6,36	1,46	8,36	0,15	0,00
2018	8,0	31,52	7,23	2,46	8,77	0,88	0,08
MUJERES							
2013	3,28	3,70	-	0,77	-	0,07	0,00
2014	3,16	3,09	-	0,70	-	0,07	0,07
2015	2,83	3,18	2,47	0,57	3,39	0,00	0,14
2016	2,34	3,76	2,70	0,57	2,56	0,00	0,07
2017	4,13	4,77	3,21	0,71	3,92	0,36	0,14
2018	3,71	13,63	4,14	1,43	3,71	1,1	0,00

RESUMEN INFORME SOGAMIC SOBRE RESISTENCIAS A ANTIMICROBIANOS EN GALICIA 2018

Tabla 1-2. Evolución de las tasas de de aislamientos resistentes de *S. aureus*/10<sup>5</sup> -hab en Galicia por grupo de edad.

Año	Oxacilina	Eritromicina	Clindamicina	Gentamicina	Levofloxacino	Cotrimoxazol	Rifampicina
0 a 4 AÑOS							
2013	0,91	2,72	-	0,00	-	0,00	0,00
2014	0,94	3,74	-	0,00	-	0,00	0,00
2015	0,97	2,90	2,90	0,00	0,97	0,00	0,00
2016	2,97	5,94	3,96	0,00	1,98	0,00	0,99
2017	4,02	5,03	4,02	3,02	4,02	1,01	0,00
2018	2,05	5,13	4,11	0,00	1,03	1,03	0,00
5 A 14 AÑOS							
2013	0,00	1,38	-	0,00	-	0,00	0,00
2014	0,00	0,45	-	0,00	-	0,00	0,00
2015	0,45	1,35	0,45	0,00	0,00	0,00	0,00
2016	0,45	1,34	1,34	0,00	0,90	0,00	0,00
2017	0,00	1,34	1,34	0,00	0,00	0,00	0,00
2018	0,00	0,89	0,89	0,44	0,44	0,00	0,00
15 A 44 AÑOS							
2013	0,96	1,25	-	0,19	-	0,38	0,10
2014	0,39	0,69	-	0,10	-	0,00	0,00
2015	0,40	1,11	0,71	0,10	0,71	0,00	0,00
2016	0,73	1,56	1,14	0,21	0,62	0,10	0,00
2017	0,64	1,49	1,17	0,21	0,53	0,11	0,00
2018	0,76	1,09	0,76	0,33	0,54	0,00	0,00
45 A 64 AÑOS							
2013	3,44	4,24	-	0,93	-	0,00	0,13
2014	3,96	3,43	-	1,19	-	0,53	0,00
2015	3,28	3,81	3,81	0,79	3,54	0,13	0,13
2016	3,12	4,29	2,73	0,78	2,34	0,39	0,13
2017	2,57	5,02	2,96	0,77	2,83	0,00	0,13
2018	3,57	7,51	5,60	1,66	3,18	0,38	0,00
65 A 74 AÑOS							
2013	10,69	8,97	-	2,76	-	0,00	0,00
2014	9,34	7,67	-	1,67	-	0,33	0,00
2015	8,07	10,98	10,01	3,23	10,33	0,00	0,32
2016	8,67	8,67	6,10	0,96	8,34	0,32	0,00
2017	10,48	11,75	7,94	1,59	9,84	0,95	0,32
2018	9,69	12,82	9,07	5,63	11,57	0,31	0,00
75 AÑOS Y MÁS							
2013	19,41	20,27	-	3,71	-	0,29	0,29
2014	24,97	21,24	-	4,31	-	0,57	0,29
2015	16,47	15,31	10,69	2,89	19,07	0,87	0,00
2016	18,59	20,87	12,58	2,86	20,59	0,00	0,86
2017	29,91	30,48	17,66	3,70	29,06	0,57	0,00
2018	24,92	33,14	18,69	4,81	27,47	0,85	0,28

**ANEXO 2. RESISTENCIA EN *P. aeruginosa* EN GALICIA DURANTE 2013 A 2018**Tabla 2-1. Evolución de las tasas de aislamientos resistentes de *P. aeruginosa* /10<sup>5</sup>hab en Galicia por sexo.

Año	Ceftazidima	Pipe/tazo	Cefepime	Imipenem	Meropenem	Genta	Tobra	Cipro	Colistina
SEXO MASCULINO									
2013	1,35	0,75	1,20	1,42	1,42	0,97	0,60	2,17	0,0
2014	0,98	0,45	0,75	1,66	1,58	1,28	0,91	1,73	0,08
2015	1,14	0,91	0,76	2,05	1,67	1,59	1,37	2,35	0,08
2016	0,99	1,07	0,69	1,83	1,37	1,30	0,92	2,67	0,08
2017	1,53	1,46	1,15	2,53	1,69	1,23	1,15	3,22	0,08
2018	1,31	1,46	1,23	2,15	1,38	1,08	0,77	3,15	0,23
SEXO FEMENINO									
2013	0,63	0,49	0,35	0,63	0,56	1,05	0,63	0,98	0,0
2014	0,35	0,35	0,35	0,91	0,77	0,70	0,56	1,19	0,07
2015	0,71	0,64	0,49	0,42	0,35	0,71	0,49	0,71	0,07
2016	0,43	0,71	0,21	0,92	0,78	0,78	0,71	1,21	0,0
2017	0,43	0,36	0,43	0,71	0,64	0,14	0,07	0,43	0,21
2018	0,21	0,14	0,43	0,50	0,29	0,29	0,07	1,00	0,0

Pipe/tazo: piperacilina/tazobactam. Genta: gentamicina. Tobra: tobramicina. Cipro: ciprofloxacino

Tabla 2-2. Evolución de las tasas de de aislamientos resistentes de *P. aeruginosa*/10<sup>5</sup>hab en Galicia por grupo de edad.



## RESUMEN INFORME SOGAMIC SOBRE RESISTENCIAS A ANTIMICROBIANOS EN GALICIA 2018

Año	Ceftazidima	Pipe/tazo	Cefepime	Imipenem	Meropenem	Genta	Tobra	Cipro	Colistina
<b>0 a 4 años</b>									
2013	0,91	0,0	0,91	0,91	0,91	0,91	0,91	0,91	0,0
2014	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
2015	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
2016	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,99	0,99	0,0	0,0
2017	0,0	0,0	0,0	1,01	1,01	0,0	0,0	0,0	0,0
2018	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
<b>5 a 14 años</b>									
2013	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
2014	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
2015	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
2016	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
2017	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
2018	0,0	0,0	0,0	0,44	0,44	0,0	0,0	0,0	0,0
<b>15 a 44 años</b>									
2013	0,0	0,0	0,10	0,19	0,29	0,10	0,0	0,1	0,0
2014	0,39	0,20	0,39	0,49	0,39	0,39	0,39	0,49	0,0
2015	0,20	0,10	0,10	0,51	0,71	0,40	0,4	0,51	0,0
2016	0,0	0,21	0,0	0,10	0,10	0,10	0,10	0,21	0,0
2017	0,42	0,32	0,42	0,53	0,32	0,21	0,21	0,42	0,0
2018	0,0	0,0	0,11	0,22	0,22	0,11	0,11	0,43	0,11
<b>45 a 64 años</b>									
2013	0,79	0,93	0,79	1,32	1,46	1,19	0,79	1,99	0,0
2014	0,66	0,53	0,66	1,72	1,58	1,32	0,92	1,58	0,13
2015	1,18	0,92	0,92	1,44	0,92	1,44	1,05	1,44	0,0
2016	0,65	0,65	0,52	1,17	1,17	1,17	0,65	1,82	0,0
2017	1,41	1,03	1,03	1,67	1,16	0,64	0,51	1,29	0,13
2018	0,64	0,64	0,64	1,27	0,64	0,38	0,25	1,15	0,0
<b>65 a 74 años</b>									
2013	3,10	1,72	2,41	2,76	2,41	3,1	1,72	4,14	0,0
2014	1,33	0,33	0,67	1,67	1,67	1,67	0,67	2,0	0,33
2015	2,26	2,26	1,94	3,55	2,91	2,91	2,26	4,20	0,32
2016	1,60	2,25	1,28	4,49	2,89	2,25	1,93	3,85	0,0
2017	1,27	1,91	1,91	4,45	3,18	1,91	1,59	4,13	0,32
2018	1,88	1,88	2,50	3,44	2,50	2,19	1,25	5,31	0,63
<b>75 años y más</b>									
2013	3,14	1,43	1,71	2,00	1,43	2,28	1,43	4,0	0,0
2014	1,44	1,15	1,15	3,44	3,16	2,30	2,01	4,88	0,0
2015	2,02	1,73	0,87	1,73	1,16	2,02	1,73	3,47	0,29
2016	2,57	2,86	1,14	3,72	2,86	2,86	2,57	6,86	0,29
2017	1,99	1,99	0,85	2,85	2,28	1,42	1,42	5,98	0,57
2018	2,55	2,83	2,27	3,12	1,70	1,98	1,13	7,08	0,0

Pipe/tazo: piperacilina/tazobactam. Genta: gentamicina. Tobra: tobramicina. Cipro: ciprofloxacino

**ANEXO 3. RESISTENCIA EN *K. pneumoniae* EN GALICIA DURANTE 2013 A 2018**

Tabla 3-1. Evolución de las tasas de aislamientos resistentes de *K. pneumoniae* /10<sup>5</sup>hab en Galicia por sexo.

Año	Amox/clav	Cefotaxima	Cefepime	Imipenem	Ertapenem	Genta	Amika	Cipro	Cotri
SEXO MASCULINO									
2013	2,02	1,87	1,57	0,07	0,60	1,05	0,00	3,00	2,55
2014	2,04	2,19	1,81	0,30	0,68	0,98	0,00	2,56	3,17
2015	2,89	4,48	4,40	1,90	2,43	2,73	1,75	5,69	6,07
2016	6,49	9,16	8,63	4,73	5,96	7,25	4,96	9,62	9,85
2017	4,98	8,43	8,05	3,45	4,37	6,36	4,22	8,20	7,82
2018	-	8,15	7,92	2,69	3,84	5,92	2,61	8,92	8,07
SEXO FEMENINO									
2013	1,19	0,84	0,84	0,07	0,28	0,63	0,00	1,19	1,12
2014	1,12	0,84	0,91	0,00	0,28	0,28	0,00	1,41	1,55
2015	2,12	1,98	1,84	1,06	1,06	1,27	0,78	2,05	2,61
2016	2,91	3,69	3,62	1,92	2,63	2,84	1,99	3,76	4,33
2017	1,99	2,64	2,56	1,64	1,57	1,92	1,28	3,13	2,28
2018	-	2,64	2,71	1,21	1,43	1,86	1,00	2,71	2,85

Amoxi/clav: amoxicilina/ácido clavulánico, Genta: gentamicina, Amika: amikacina, Cipro: ciprofloxacino, Cotri: cotrimoxazol

RESUMEN INFORME SOGAMIC SOBRE RESISTENCIAS A ANTIMICROBIANOS EN GALICIA 2018

Tabla 3-2. Evolución de las tasas de de aislamientos resistentes de *K. pneumoniae*/10<sup>5</sup> hab en Galicia por grupo de edad.

Año	Amox/clav	Cefotaxíma	Cefepíme	Imipenem	Ertapenem	Genta	Amika	Cipro	Cotri
<b>0 a 4 años</b>									
2013	0,00	0,91	0,91	0,00	0,00	0,91	0,00	0,00	1,81
2014	0,00	0,94	0,94	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,87
2015	1,93	2,90	2,90	0,97	0,97	1,93	0,00	1,93	2,90
2016	1,98	1,98	0,99	0,00	0,00	0,99	0,00	0,00	0,00
2017	0,00	2,01	2,01	0,00	0,00	2,01	0,00	0,00	1,01
2018	-	1,03	0,00	0,00	0,00	1,03	0,00	0,00	0,00
<b>5 a 14 años</b>									
2013	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
2014	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,45
2015	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
2016	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
2017	0,45	0,45	0,45	0,45	0,45	0,45	0,45	0,45	0,45
2018	-	1,77	1,77	0,00	0,00	0,44	0,00	0,44	1,77
<b>15 a 44 años</b>									
2013	0,19	0,19	0,19	0,00	0,00	0,10	0,00	0,29	0,10
2014	0,30	0,20	0,39	0,00	0,00	0,10	0,00	0,30	0,59
2015	0,30	0,71	0,71	0,30	0,10	0,30	0,0	0,51	0,71
2016	0,62	0,73	0,83	0,62	0,41	0,73	0,21	1,04	0,93
2017	1,06	1,59	1,49	0,85	0,96	0,96	0,74	1,38	1,59
2018	-	0,87	0,87	0,33	0,43	0,54	0,22	0,54	0,76
<b>45 a 64 años</b>									
2013	1,32	1,19	1,19	0,13	0,53	0,67	0,00	1,32	1,32
2014	0,66	1,06	0,79	0,00	0,26	0,53	0,00	0,92	1,32
2015	2,10	2,49	2,10	1,18	1,44	1,57	0,92	2,76	3,41
2016	4,42	6,24	6,50	4,03	4,68	5,07	4,03	6,37	7,15
2017	2,70	3,60	3,99	2,57	2,32	3,22	2,19	4,37	3,86
2018	-	3,57	3,82	1,78	2,42	3,18	2,17	3,82	3,44
<b>65 a 74 años</b>									
2013	3,45	2,41	1,72	0,34	1,03	1,03	0,00	4,83	4,48
2014	3,67	3,00	2,34	0,33	1,00	0,67	0,00	5,01	5,34
2015	6,46	7,75	8,39	4,52	4,52	4,52	3,87	9,04	10,65
2016	9,95	12,52	12,20	6,10	8,67	9,63	7,06	12,52	13,16
2017	6,99	13,97	13,02	5,40	6,99	11,43	8,89	13,97	12,07
2018	-	9,07	9,07	4,69	6,25	7,50	4,06	9,69	9,69
<b>75 años y más</b>									
2013	6,28	5,14	4,57	0,00	1,43	3,71	0,00	8,57	6,85
2014	6,89	6,03	5,45	0,86	2,30	2,87	0,00	8,32	8,32
2015	7,80	9,82	9,25	3,76	5,78	6,65	3,76	13,58	13,87
2016	15,16	21,73	19,16	9,44	13,73	16,58	10,87	23,16	24,31
2017	11,11	16,52	15,10	6,27	8,26	10,83	5,70	17,09	14,24
2018	-	20,68	19,83	5,66	7,65	13,31	4,53	24,64	21,53

**ANEXO 4. RESISTENCIA EN *E. coli* EN GALICIA DURANTE 2013 A 2018**Tabla 4-1. Evolución de las tasas de aislamientos resistentes de *E. coli* /10<sup>5</sup>-hab. en Galicia por sexo.

Año	Ampicilina	Cefotaxima	Ceftazidima	Imipenem	Ertapenem	Genta	Amika	Cipro	Cotri
SEXO MASCULINO									
2013	52,73	12,28	11,31	0,00	0,15	13,48	0,22	29,59	27,04
2014	53,56	10,49	8,67	0,00	0,15	16,29	0,08	31,31	25,65
2015	54,06	9,72	8,43	0,00	0,00	12,07	0,15	28,62	26,12
2016	58,41	10,46	9,70	0,00	0,08	12,29	0,23	30,31	32,07
2017	63,86	12,65	11,35	0,15	0,08	15,56	0,23	35,11	33,96
2018	60,74	10,92	10,07	0,00	0,00	13,07	0,23	31,60	32,45
SEXO FEMENINO									
2013	39,49	7,69	7,13	0,00	0,07	8,81	0,07	19,29	20,62
2014	41,60	6,82	5,90	0,00	0,00	9,63	0,00	20,03	20,24
2015	44,16	7,63	6,71	0,07	0,21	10,74	0,00	22,19	20,84
2016	43,23	7,74	6,74	0,07	0,07	8,94	0,07	21,23	22,36
2017	44,66	7,34	6,20	0,00	0,00	9,26	0,00	22,58	23,36
2018	47,25	9,14	8,06	0,00	0,14	9,71	0,21	20,84	23,91

Genta:gentamicina, Amika:amikacina, Cipro:ciprofloxacino, Cotri: cotrimoxazol

**RESUMEN INFORME SOGAMIC SOBRE RESISTENCIAS A ANTIMICROBIANOS EN GALICIA 2018**

Tabla 4-2. Evolución de las tasas de de aislamientos resistentes de *E. coli*/10<sup>5</sup>-hab. en Galicia por grupo de edad.

Año	Ampicilina	Cefotaxima	Ceftazidima	Imipenem	Ertapenem	Genta	Amika	Cipro	Cotri
<b>0 a 4 años</b>									
2013	27,15	0,91	0,91	0,00	0,00	7,24	0,00	3,62	14,48
2014	15,91	0,94	0,94	0,00	0,00	1,87	0,00	1,87	3,74
2015	25,12	1,93	1,93	0,00	0,00	2,90	0,00	2,90	6,76
2016	20,79	0,00	0,00	0,00	0,00	3,96	0,00	0,00	5,94
2017	14,08	0,00	0,00	0,00	0,00	4,02	0,00	7,04	8,05
2018	23,61	4,11	3,08	0,00	0,00	6,16	0,00	5,13	7,18
<b>5 a 14 años</b>									
2013	1,38	0,00	0,00	0,00	0,00	0,46	0,00	0,46	1,38
2014	0,45	0,00	0,00	0,00	0,00	0,45	0,00	0,45	0,45
2015	0,90	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,90	0,90
2016	2,24	0,45	0,45	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,79
2017	0,45	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,45	0,45
2018	1,77	0,44	0,44	0,00	0,00	0,44	0,00	0,00	1,33
<b>15 a 44 años</b>									
2013	7,38	0,58	0,58	0,00	0,00	1,44	0,00	2,97	3,74
2014	7,88	0,69	0,69	0,00	0,00	1,38	0,00	3,05	3,74
2015	7,59	0,61	0,61	0,00	0,00	1,72	0,00	2,02	3,24
2016	6,74	0,62	0,62	0,00	0,00	1,35	0,00	2,07	2,70
2017	6,06	0,96	0,85	0,00	0,00	0,96	0,00	2,23	2,76
2018	6,41	0,87	0,76	0,00	0,00	0,76	0,00	2,39	2,72
<b>45 a 64 años</b>									
2013	33,51	6,09	5,56	0,00	0,00	7,68	0,13	14,83	16,42
2014	32,20	5,01	3,83	0,00	0,13	9,50	0,00	16,10	17,42
2015	32,41	4,86	3,94	0,13	0,13	7,09	0,26	13,91	15,09
2016	36,42	5,46	4,42	0,00	0,13	7,55	0,00	15,48	17,95
2017	35,37	5,79	5,27	0,13	0,22	7,46	0,13	15,95	18,27
2018	34,90	5,48	5,09	0,00	0,0	5,60	0,00	13,76	18,98
<b>65 a 74 años</b>									
2013	96,21	20,00	18,97	0,00	0,69	20,69	0,34	50,00	52,41
2014	97,43	19,02	17,02	0,00	0,00	26,36	0,00	51,05	44,38
2015	93,93	14,53	12,91	0,00	0,00	25,82	0,00	53,91	50,03
2016	87,61	12,52	11,23	0,00	0,00	19,26	0,32	43,00	47,50
2017	110,83	18,74	16,83	0,00	0,00	26,67	0,32	56,84	61,29
2018	103,48	15,63	14,69	0,00	0,31	20,63	0,31	48,46	55,34
<b>75 años y más</b>									
2013	179,01	46,54	42,54	0,00	0,29	46,82	0,57	107,92	91,93
2014	191,76	38,18	31,86	0,00	0,29	53,11	0,29	112,24	91,86
2015	201,09	42,18	36,98	0,00	0,58	45,36	0,00	113,55	94,77
2016	208,74	45,18	41,75	0,29	0,29	43,46	0,86	120,96	118,10
2017	217,64	44,16	37,89	0,28	0,00	50,71	0,28	126,20	114,23
2018	215,53	46,45	41,35	0,00	0,28	51,55	1,42	116,97	112,16

