

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

AÑOS 2007 Y 2008



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

Elisabeth Prieto Rodríguez. Hospital da Costa de Burela

Francisco José Vasallo Vidal. Complejo Hospitalario Universitario de Vigo

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

Luis Rodríguez Otero. Hospital Comarcal O Barco

M^a Ángeles Pallarés González. Complejo Hospitalario de Pontevedra

M^a Amparo Coira Nieto. Complejo Hospitalario Xeral-Calde de Lugo

M^a Begoña Fernández Pérez. Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña

M^a Fernanda Peña Rodríguez. Hospital Arquitecto Marcide de Ferrol

M^a Isabel Paz Vidal. Complejo Hospitalario de Ourense

M^a Mercedes Treviño Castellano. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago

Maximiliano Álvarez Fernández. Complejo Hospitalario Universitario de Vigo

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

S pneumoniae. M^a Angeles Pallarés González. C.H. de Pontevedra.

S aureus. Maximiliano Álvarez Fernández. C.H.U. de Vigo.

E coli. Germán Bou Arévalo. C.H.U de A Coruña.

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

Informe SOGAMIC sobre resistencias a antimicrobianos en Galicia. Años 2007 e 2008

Santiago de Compostela, febrero de 2011

Índice

Glosario

Resumen

Introducción

Capítulo 1: Resistencia en *Streptococcus pneumoniae* en Galicia durante 2007 y 2008.

Introducción. Mecanismos de resistencia. Resultados. Consideraciones terapéuticas

Capítulo 2: Resistencia en *Staphylococcus aureus* en Galicia durante 2007 y 2008.

Introducción. Mecanismos de resistencia. Resultados. Consideraciones terapéuticas

Capítulo 3: Resistencia en *Escherichia coli* en Galicia durante 2007 y 2008.

Introducción. Mecanismos de resistencia. Resultados. Consideraciones terapéuticas

Apéndice: Aproximación al consumo de antimicrobianos en la comunidad durante 2007 y 2008

Anexo

GLOSARIO

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

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

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

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

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

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

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

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

Hospitales:

CHOP: Complejo Hospitalario de Pontevedra

CHOU: Complejo Hospitalario de Ourense

CHUAC: Complejo Hospitalario de A Coruña

CHUS: Complejo Hospitalario Universitario de Santiago

HCCo: Hospital Comarcal da Costa

HFE: Hospital de Ferrol

HMX: Hospital do Meixoeiro

HCBa: Hospital Comarcal do Barco

HXLU: Hospital Xeral de Lugo

HXV: Hospital Xeral de Vigo

RESUMEN

Para este primer informe SOGAMIC sobre resistencias a antimicrobianos en Galicia, se estudiaron los episodios de enfermedad invasora debidos a *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* y *Escherichia coli* durante los años 2007 y 2008. En el estudio participaron los laboratorios de microbiología de 10 hospitales del Sergas, que acogen a casi la totalidad de la población gallega.

Se estudiaron 713 aislamientos de *S. pneumoniae*, 1.483 de *S. aureus* y 3.336 de *E. coli*, y se analizaron las variables siguientes: año de aislamiento, grupo de edad, sexo, tipo de muestra, microorganismo, sensibilidad antibiótica y concentración mínima inhibitoria (CMI), para cada uno de los antibióticos seleccionados por cada microorganismo. Los episodios de enfermedad invasora ocurrieron en enfermos cuya estructura de edad refleja un mayor envejecimiento que la del conjunto de la población gallega, como se puede observar en la tabla R-1.

En ella también se puede observar que hay un predominio de varones que no se corresponde con la distribución en la población de Galicia. En concreto, el índice de masculinidad observado en los enfermos (1'7 para *S. pneumoniae*, 1'9 para *S. aureus* y 1'2 para *E. coli*) es muy superior al esperado (0'8, 0'7 y 0'6, respectivamente), si los enfermos tuviesen el mismo índice de masculinidad de la población gallega en cada uno de los grupos de edad considerados.

Tabla R-1. Porcentaje de enfermos/población e índice de masculinidad en los distintos grupos de edad.								
Edad (años)	% de enfermos/población				Índice de masculinidad			
	S. p	S. a	E. c	Población	S. p	S. a	E. c	Población
0 a 4	7	4	1	4	2'1	1'0	1'8	1'1
5 a 14	2	1	0	8	1'2	5'0	9'0	1'1
15 a 44	22	16	7	41	2'7	3'2	0'6	1'0
45 a 64	24	28	17	26	2'7	2'8	1'5	1'0
65 a 74	17	23	22	11	1'4	2'2	1'8	0'8
75 e mais	26	28	52	11	1'0	1'3	1'0	0'6
Todos	100	100	100	100	1'7	1'9	1'2	0'9

S.p: *S. pneumoniae* - **S.a:** *S. aureus* - **E. c:** *E. coli*

Los antibióticos estudiados se seleccionaron por la indicación terapéutica para cada microorganismo. Fueron seleccionados los siguientes, para:

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

S. aureus: meticilina, vancomicina, gentamicina, ciprofloxacino, cotrimoxazol y linezolid;

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

Los criterios de puntos de corte empleados, en todos los casos, fueron los de CLSI vigentes en ese momento. Un resumen del resultado de las sensibilidades a los distintos antimicrobianos se muestra en la tabla R-2.

Tabla R-2. Resistencias en Galicia durante 2007 y 2008, en porcentaje							
<i>S. pneumoniae</i>			<i>S. aureus</i>		<i>E. coli</i>		
Antibiótico	2007	2008	Antibiótico	2007/08	Antibiótico	2007	2008
Penicilina R	7	4	Oxacilina R	22	Ampicilina R	56	59
Penicilina I	12	14	Vancomicina R	0 ^(*)	Cefotaxima R	7	8
Cefotaxima R	0	1	Gentamicina R	4	Gentamicina R	10	10
Cefotaxima I	4	4	Ciprofloxacino R	23	Amikacina R	1	1
Eritromicina R	20	25	Cotrimoxazol R	1	Ciprofloxacino R	28	29
Levofloxacino R	3	2	Linezolid R	0,08	Cotrimoxazol R	30	29
				Amoxi-clavulánico R		18	22
R: resistente; I: sensibilidad intermedia; (*) 0'1% GISA (2 aislamientos)							

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

Al comparar estos datos con los de la red *European Antimicrobial Resistance Surveillance Network* (EARS-N)¹ de 2007 y 2008, observamos que, en *S. pneumoniae*, el porcentaje de cepas no sensibles a penicilina en Galicia es semejante al del conjunto de España, y muy superior al de otros países participantes; el de no sensibles a eritromicina es superior al del conjunto de España y semejante al de Portugal; y el de no sensibilidad doble, a penicilina y eritromicina, es semejante al del conjunto de España, que supera al del resto de participantes en el EARS-N. Hay que destacar que el 69% (IC_{95%}: 61-69%) de las cepas [de *S. pneumoniae*] estudiadas corresponde a serotipos incluidos en la vacuna neumocócica conjugada 13-valente, y las cepas de estos serotipos son no sensibles en mayor proporción (23%) que las de los serotipos no incluidos en la vacuna (9%), y esta diferencia es estadísticamente significativa (χ^2 , $p < 0'01$). No ocurre lo mismo con la resistencia a eritromicina, ya que el porcentaje de cepas no sensibles es semejante en serotipos incluidos y no incluidos en la vacuna 13 valente (21 y 24%, respectivamente).

¹ <http://www.ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EARS-Net/Pages/index.aspx>

El porcentaje de *S. aureus* resistente a meticilina fue, en Galicia, semejante al global del EARS-N, 22%, aunque existen países con valores muy inferiores. En cuanto a la resistencia en *E. coli*, las mayores discrepancias entre Europa y Galicia en valores absolutos son: a) Una mayor frecuencia (casi un 10% más) en Europa de cepas sensibles a todos los antimicrobianos estudiados; y b) una mayor frecuencia (un 6'5% más) en Galicia de cepas con no sensibilidad doble a meticilina y fluoroquinolonas, que aumenta (un 2'0% más) si se le añaden las cepas con triple no sensibilidad a ampicilina, fluoroquinolonas y cefalosporinas de 3ª generación”.

Las resistencias a los antibióticos se producen por presión selectiva debido al uso indiscriminado de éstos. En Galicia los antibióticos con mayor consumo son los del grupo de las penicilinas, con un elevado consumo de la amoxicilina con inhibidor. Estos datos concuerdan con los globales de España, y según la *European Surveillance of Antimicrobial Consumption* (ESAC)², son muy superiores a otros países donde utilizan mayormente penicilinas de espectro más reducido. El consumo global no varía en el año 2007 en relación al 2008, 22'8 DHD. Uno de los principales obstáculos para poder medir el consumo en España es que no se dispone de datos sobre el consumo de antibióticos dispensados sin receta médica, por automedicación, o en el ejercicio de la medicina privada, que en algunas publicaciones afirman que puede llegar al 30%. Para el año 2007 se pudo estudiar el consumo tanto con datos de prescripciones con financiación pública, más accesibles y por ello más usados, y datos de las distribuidoras farmacéuticas, y se encontró que con éstos el consumo aumenta un 11%.

² <http://app.esac.ua.ac.be/public/>

Resistencia a antimicrobianos en Galicia durante 2007 y 2008

INTRODUCCIÓN

Este estudio se centra en formas invasoras de las enfermedades producidas por *S. pneumoniae*, *S. aureus* y *E. coli*. Se toman solo los cuadros diagnosticados en muestras de sangre y LCR, que si bien no agotan el espectro de la enfermedad invasora, constituyen la fracción más importante. Además, para los objetivos de este estudio, que es conocer el porcentaje de aislamientos no sensibles, esta deficiencia sólo es relevante en términos de tamaño muestral ya que el porcentaje de no sensibilidad no varía entre las diferentes formas de enfermedad invasora. Por otra parte, esta restricción es semejante a la que emplea la red *European Antimicrobial Resistance Surveillance Systems* (EARS-N)³, que es la fuente de comparación a la que recurre este estudio.

Como no hay un criterio normativo con el que evaluar la situación de las resistencias a antimicrobianos en una población y momento dados, ni fundado en consideraciones teóricas ni como expresión de un objetivo estratégico determinado, la única posibilidad de evaluar la situación que muestra los resultados de este estudio es compararla con la de otros lugares, y para ello se eligieron los informes del EARS-N referidos al mismo período de estudio, los años 2007⁴ y 2008⁵. Futuros informes permitirán evaluar la evolución de las resistencias en Galicia y enriquecer así su capacidad de evaluación.

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

Al inicio del apartado “resultados” de cada capítulo se indican las técnicas microbiológicas y los criterios de interpretación que se emplearon. Se procuró que de cada episodio de enfermedad hubiese sólo un aislamiento, y por eso, cuando había más de un aislamiento por paciente, se

³ <http://www.ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EARS-Net/Pages/index.aspx>

⁴ EARSS Annual Report 2007:
http://www.ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EARS-Net/Documents/2007_EARSS_Annual_Report.pdf

⁵ EARSS Annual Report 2008:
http://www.ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EARS-Net/Documents/2008_EARSS_Annual_Report.pdf

seleccionó sólo uno con el criterio siguiente: dos muestras de un mismo paciente se consideraron de episodios diferentes siempre que entre las fechas de toma de la muestra hubiese transcurrido más de un mes.

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

Las pruebas estadísticas se realizaron con Epidat 3.1⁶. Las pruebas de significación no se emplearon para examinar hipótesis planteadas de antemano, si no para identificar situaciones que puedan merecer ulterior investigación, en tanto que sugieren un comportamiento que va más allá de la fluctuación aleatoria. Para mostrar ésta, especialmente cuando se hace referencia a conjuntos de pocos aislamientos, se emplean intervalos de confianza al 95% (IC_{95%}), y la presencia simultánea de resistencias se trató como un problema de concordancia, medida con Kappa, que se interpretó según los criterios de Altman⁷, que se reproducen en la tabla I-1.

Tabla I-1: Interpretación de la concordancia medida con Kappa	
Kappa	Interpretación
<0'2	Pobre
0'21 – 0'40	Débil
0'41 – 0'60	Moderada
0'61 – 0'80	Buena
0'81 – 1'00	Muy Buena

⁶ Puede bajarse de <http://www.sergas.es/dxsp>, en:

Área de trabajo: aplicaciones e datos → Aplicación → Epidat 3.1

⁷ Altman DG. Practical statistics for medical research. New York: Chapman and Hall, 1991.

Capítulo 1

Resistencia en *Streptococcus pneumoniae* en Galicia durante 2007 y 2008

Introducción. Mecanismos de resistencia. Resultados. Consideraciones terapéuticas

Introducción

S. pneumoniae se puede aislar como integrante de la flora comensal saprofita del tracto respiratorio superior, en porcentajes variables en adultos (5-70%) y como portadores en los meses de invierno en los niños (30-35%).

Las infecciones neumocócicas son más frecuentes en las edades extremas de la vida (menores de 2 años, ancianos), entre individuos con colonización nasofaríngea en comunidades cerradas (guarderías, cuarteles, prisiones, albergues, residencias de ancianos), con enfermedades debilitantes crónicas (diabetes, enfermedad pulmonar obstructiva crónica [EPOC], tratamiento prolongado con corticoides, alcoholismo, desnutrición, cirrosis hepática, VIH, etc.) o inmediatamente después de un proceso gripal.

La anesplenia anatómica funcional, por disminución del aclaramiento bacteriano de neumococos opsonizados, favorecen las infecciones neumocócicas **graves** (shock séptico, coagulación intravascular diseminada) y **fulminantes** (3% de los esplenectomizados); también puede ocurrir, aunque en menor proporción, entre personas con déficit de las primeras fracciones del complemento o con neutropenia.

Actualmente los cuadros más frecuentes son la **neumonía**, la **meningitis** y la **otitis media aguda**. *S. pneumoniae* es el agente causal de más del 60% de las neumonías adquiridas en la comunidad, con una incidencia estimada del 68-260 casos por 100.000 habitantes.

A partir de la puerta de entrada respiratoria y en individuos susceptibles o con factores predisponentes, una vez sobrepasados los mecanismos locales de aclaramiento, se extenderán a las estructuras vecinas pudiendo causar cuadros clínicos en el tracto respiratorio superior (otitis media, mastoiditis y sinusitis) y en el inferior (neumonía). La neumonía se puede complicar con derrame pleural o con empiema, al aspirar secreciones colonizadas con este microorganismo. Entre los cuadros clínicos extra-respiratorios destaca la meningitis, que puede ser debida a la entrada directa del microorganismo a través de una fístula que comunica el espacio nasofaríngeo con el meníngeo, complicación de una neumonía bacteriémica, mastoiditis, o sinusitis. Otras localizaciones menos frecuentes de la enfermedad neumocócica son la fascitis necrotizante, endocarditis, artritis o peritonitis espontánea.

Serotipos y Resistencia. *S. pneumoniae* posee una cápsula polisacárida con capacidad inmunógena y antifagocitaria. Según las diferencias antigénicas del polisacárido capsular se reconocen unos 92 serotipos y su presencia se correlaciona con virulencia en algunos serotipos: 1, 2, 3, 4, 7 y 8.

Los serotipos que más frecuentemente presentan resistencia a la penicilina, y también asociados con frecuencia a cepas multirresistentes (resistencia a 2 o más antibióticos incluyendo la penicilina, tetraciclina, cloranfenicol y eritromicina) son el 6, 9, 14, 15, 19 y 23, serotipos aún presentes en nuestro medio.

En la actualidad la vacuna antineumocócica incluye 23 polisacáridos capsulares diferentes y cubre más del 80% de las infecciones neumocócicas invasivas. 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 la anesplenia anatómica o funcional.

La vacunación de la población infantil (menores de 2 años) con la vacuna conjugada heptavalente (4, 6B, 9v, 14, 18C, 19F, 23F) modificó en los últimos años la epidemiología de la enfermedad invasiva y redujo su morbi-mortalidad 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 últimamente se notifican desplazamiento de infecciones por serotipos no incluidos en la vacuna (1, 5, 7F, 12F, 19La, 22F, 24).

MECANISMOS DE RESISTENCIA

Resistencia a β -lactámicos. 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 y por lo tanto una menor actividad.

Las principales **PBP** alteradas en el neumococo son **11a, 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 las 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, la frecuencia de cepas con sensibilidad disminuída a cefalosporinas de tercera generación procedentes de infecciones invasivas son el 20%, mayoritariamente con resistencia intermedia, (sólo un 3,3% del total presentaban resistencia elevada).

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

El principal mecanismo de resistencia a los macrólidos descrito en neumococo es debido a la acción de metilasas, enzimas que actúan sobre la subunidad 23S del RNAr, hecho que conduce a una unión deficiente del antibiótico a la molécula diana. Este mecanismo confiere resistencia cruzada a todos los macrólidos incluyendo los jóvenes derivados con núcleos de 14, 15 y 16 átomos, a las lincosamidas (clindamicina) y a la estreptogramina B.

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

Recientemente se describió un fenotipo nuevo de resistencia con alteraciones en 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.

El porcentaje en nuestro medio del fenotipo M es muy baja, inferior al 1% siendo más alta en los EEUU.

Otros antimicrobianos. Las **tetraciclinas**, **cloranfenicol** y **cotrimoxazol** son antibióticos actualmente poco empleados en la práctica clínica. Incluso en el momento actual todas las cepas de *S.pneumoniae* continúan siendo sensibles a la vancomicina con 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 mejor actuar con prudencia y no utilizarlas de manera indiscriminada para evitar desarrollo de jóvenes resistencias.

RESULTADOS

Se estudió la sensibilidad a penicilina, cefotaxima, levofloxacino y eritromicina. La metodología empleada por la mayoría de los hospitales para la identificación del *S. pneumoniae* fue la sensibilidad a optoquina, aglutinaciones, y API 20 strep. Para el estudio de sensibilidad, la mayoría de los laboratorios emplearon microdilución en paneles Sensititre. En otros hospitales se utilizaron Etest y difusión en placa. Para la interpretación de los resultados se siguieron los criterios de CLSI vigentes en ese momento

Durante los años 2007 y 2008 se aisló *S. pneumoniae* en 713 episodios, de los cuales 366 ocurrieron en 2007 y 347 en 2008. En la tabla 1-1 se muestra el número de aislamientos por hospital y por grupo de edad en cada uno de los años, y el índice de masculinidad (IM: varones/mujeres) en el bienio. No se dispone de los datos de edad y sexo para 90 aislamientos, todos los de un hospital. Las muestras son de LCR (31) y sangre (682).

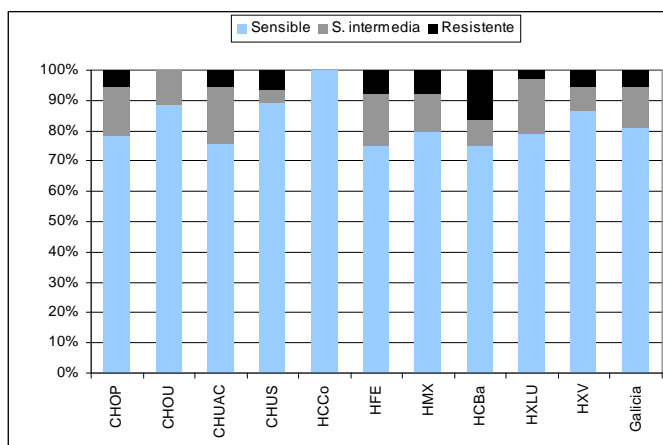
Tabla 1-1. <i>S pneumoniae</i> por hospital y grupo de edad en cada uno de los años estudiados; e índice de masculinidad en el bienio (IM).							
HOSPITAL	2007	2008		GRUPO DE EDAD	2007	2008	IM
CHOP	55	49		0 a 4 años	21	25	2'1
CHOU	11	17		5 a 14 años	6	7	2'7
CHUAC	75	94		15 a 44 años	78	61	2'7
CHUS	61	32		45 a 64 años	76	76	1'2
HCBa	4	8		65 a 74 años	59	49	1'4
HCCo	5	7		75 años y más	78	87	1'0
HFE	18	22		Desconocida	48	42	nc
HMX	43	22					
HXLU	46	54					
HXV	48	42					
Total	366	347		Total	366	347	1'7

Beta-lactámicos: penicilina. De 23 (21 de 2007 y 2 de 2008) de los 713 *S.pneumoniae* aislados (3'2 %) no consta el dato de sensibilidad a penicilina, por lo que los resultados que se muestran a continuación hacen referencia a 690 aislamientos.

Tanto en 2007 como en 2008, el 19% de los neumococos eran no sensibles a la penicilina, un 12 y un 14% mostraban sensibilidad intermedia y un 7 y un 4% resistencia, respectivamente. En el bienio, el porcentaje de aislamientos no sensibles es semejante en varones y mujeres (18 y 22%, respectivamente) y en los distintos hospitales, aunque entre estos últimos existe algún valor extremo que está asociado al pequeño número de muestras estudiadas (figura 1-1). No ocurre lo mismo en los distintos grupos de edad, ya que en menores de 5 años se obtuvo una proporción de cepas no sensibles (39%) mayor que en el resto de grupos de edad tomados conjuntamente (18%, figura 1-2). Esta diferencia es estadísticamente significativa (χ^2 , $p<0'01$), como también lo es (χ^2 , $p<0'01$) la que hay entre el porcentaje de cepas no sensibles aisladas en LCR (41%) y sangre (18%). Por el reducido tamaño muestral, no se puede estudiar si esta diferencia depende de la edad del enfermo, el serotipo del neumococo o de la interacción de ambos.

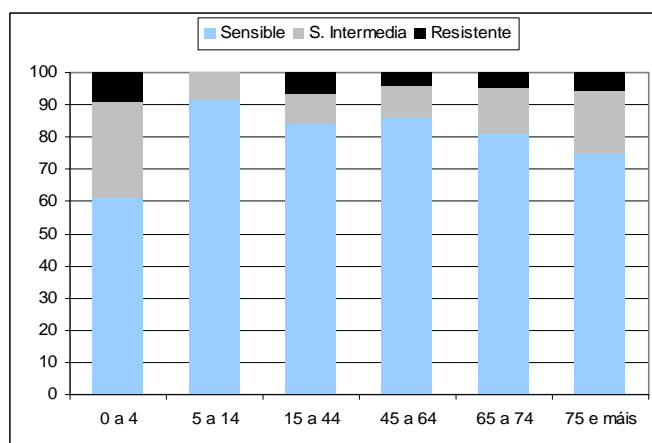
Como se dijo, dentro de las cepas no sensibles predominan las de resistencia intermedia, que suponen el 71% y las fluctuaciones que en esta proporción se observan entre grupos de edad (rango: 57-100%) y hospitales (rango 40-100%), se asocian a tamaños muestrales pequeños. Cuando la muestra es de LCR, la resistencia intermedia es menor (50%) que cuando es de sangre (73%), aunque esta diferencia no es estadísticamente significativa (χ^2 , $p=0'09$).

Figura 1-1. Resistencia a penicilina en el bienio 2007/2008, por hospital.



Se dispone de información sobre el serotipo en 147 (21%) de los aislamientos. Comprende 34 serotipos diferentes con una distribución de sensibilidad semejante a la de todos los aislamientos (ver anexo 2). Ahora bien, sólo hay cepas no sensibles de 11 serotipos. Por otro lado, el 69% (IC_{95%}: 61-69%) de las cepas estudiadas corresponde a serotipos incluidos en la vacuna neumocócica conjugada 13 valante, y las cepas de estos serotipos son no sensibles en mayor proporción (23%) que las de los serotipos no incluidos en la vacuna (9%), y esta diferencia es estadísticamente significativa (χ^2 , $p<0'01$).

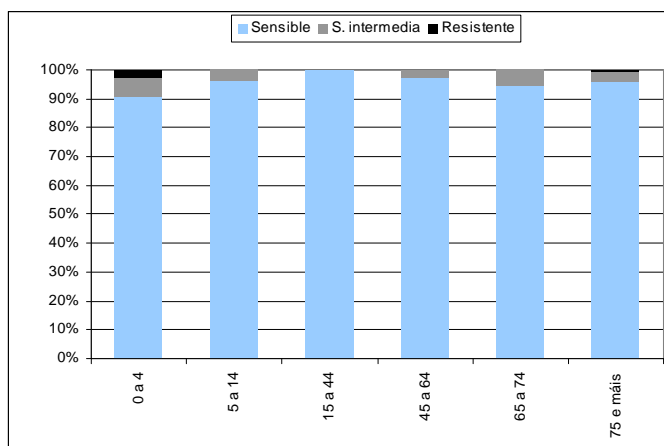
Figura 1-2. Resistencia a penicilina en el bienio 2007/2008 en Galicia, por grupo de edad.



Beta-lactámicos: cefotaxima. De 19 (10 de 2007 y 9 de 2008) de los 713 *S. pneumoniae* aislados (2'7 %) no consta el dato de sensibilidad a cefotaxima, y por ello los resultados que se muestran a continuación hacen referencia a 694 aislamientos.

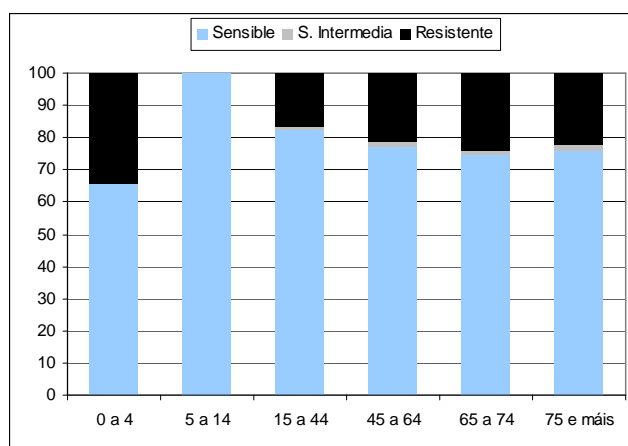
En el bienio 2007/08, 28 de los *S. pneumoniae* (4%) fueron no sensibles a la cefotaxima (26 de sensibilidad intermedia y 2 resistentes). No se aprecia ninguna asociación entre la no sensibilidad y el año, el sexo, la edad (ver la figura 1-3), el origen de la muestra (sangre o LCR) o algún hospital. Se conoce el serotipo de 4 cepas no sensibles, todos incluidos en la vacuna 13 valente (9V, 19A y 14, éste en dos ocasiones). Por otro lado, el 80% de las cepas son sensibles a penicilina y a cefotaxima, el 16% son no sensibles sólo a penicilina, e 0'9% –7 cepas– sólo a cefotaxima y el 3'3% restante a ambos.

Figura 1-3. Resistencia a cefotaxima en el bienio 2007/2008 en Galicia, por grupo de edad.



Macrólidos: eritromicina. De 27 (25 de 2007 y 2 de 2008) de los 713 *S. pneumoniae* aislados (3'8 %) no consta el dato de sensibilidad a eritromicina, y por ello los resultados que se muestran a continuación hacen referencia a 686 aislamientos.

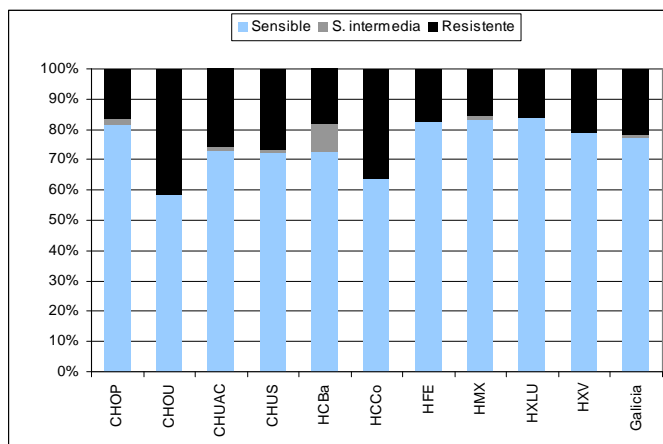
Figura 1-4. Resistencia a eritromicina en el bienio 2007/2008 en Galicia, por grupo de edad.



En el bienio 2007/08, el 23% de los neumococos eran no sensibles a la eritromicina (20% en 2007 y 25% en 2008, diferencia que no es estadísticamente significativa: χ^2 , $p=0'1$). De las cepas no sensibles, el 95% eran resistentes (97% en 2007 y 94% en 2008). No se observan diferencias en la sensibilidad en cuanto al sexo del paciente, y la mayor frecuencia de cepas no sensibles observada en los menores de 5 años de edad (66%, ver la figura 1-4) no supone una diferencia

estadísticamente significativa respecto a la frecuencia observada en el resto de grupos de edad tomados conjuntamente (χ^2 , $p=0'06$). Tampoco se observaron diferencias ni por el origen de la muestra (sangre o LCR) ni por hospital (ver la figura 1-5).

Figura 1-5. Resistencia a eritromicina en el bienio 2007/2008, por hospital.



Las 146 cepas en las que se conoce el serotipo, tienen un perfil de sensibilidad a eritromicina semejante al total de cepas estudiadas (22 versus 23% de no sensibles), y no se observa que haya diferencia en los patrones de los serotipos incluidos, que suponen el 68%, y no incluidos en la vacuna 13 valente (21 y 24% de cepas no sensibles, respectivamente).

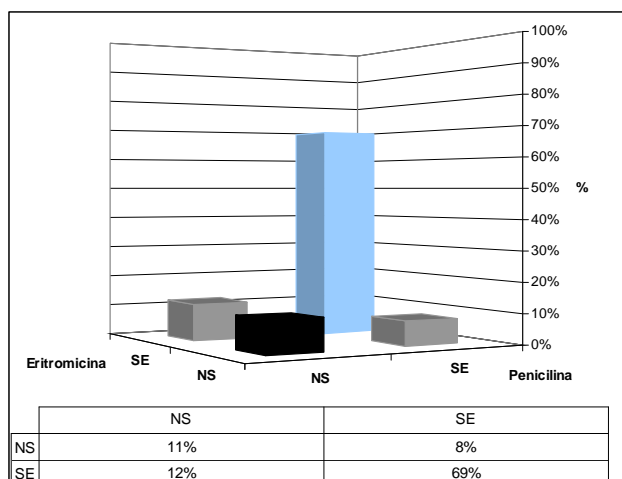
Quinolonas: levofloxacino. De 29 (23 de 2007 y 6 de 2008) de los 713 *S. pneumoniae* aislados (4'1 %) no consta el dato de sensibilidad a levofloxacino, y por ello los resultados que se muestran a continuación hacen referencia a 684 aislamientos.

Sólo 15 (2%) de los aislamientos del bienio 2007/08 fueron no sensibles (9 en 2007 y 6 en 2008), de los cuales 3 (todos de 2007) presentaban sensibilidad intermedia. No hay diferencia en el porcentaje de cepas no sensibles ni por sexo ni por origen de la muestra (sangre o LCR), y el hecho de que 9 de las 15 cepas no sensibles procedan de enfermos con 75 o más años de edad, supone una diferencia estadísticamente significativa (χ^2 , $p<0'01$) respecto a los otros grupos de edad tomados conjuntamente.

Sólo se conoce el serotipo de cuatro cepas no sensibles, y ninguno de ellos (8, 10A, 11 y 15A) está incluido en la vacuna 13 valente.

No sensibilidad doble a penicilina y eritromicina. Es muy clara la asociación entre la no sensibilidad a penicilina y a eritromicina (χ^2 , $p<0'0001$), pero la concordancia no es muy elevada (Kappa=0'39, IC_{95%}: 0'30-0'47) y el 69% de las cepas permanece sensible a ambos antibióticos (ver la figura 1-6).

Figura 1-6. *S. pneumoniae* (%) sensibles (SE) y no sensibles (NS) a penicilina, a eritromicina y a ambos en el bienio 2007/2008 en Galicia.



Comentario. Para evaluar la posición relativa de la resistencia a penicilina y eritromicina en Galicia se emplearon los datos del EARS-N de 2007 y 2008. Como en este estudio, las cepas del EARS-N fueron aisladas en muestras de LCR y sangre, y los resultados se interpretan, mayoritariamente, con los criterios del CLSI (72%), según los datos aportados en informe del año 2008.

Beta-lactámicos: penicilina. Tanto en 2007 como en 2008, el 10% de los 11.606 y 11.548 *S. pneumoniae* enviados por 30 y 32 países al EARS-N, respectivamente, eran no sensibles a la penicilina. De todos modos, son numerosos los países europeos que en 2008 tienen la no sensibilidad inferior al 10% (Suiza, Alemania), e incluso al 5% (Austria, Chequia, Estonia, Lituania, Holanda, Noruega, Suecia y el Reino Unido).

El porcentaje de no sensibilidad observada en Europa es inferior a la observada en Galicia, que en todo caso es muy semejante a la del conjunto de España, tanto en proporción de cepas no sensibles (19% en 2007 y 23% 2008) como de resistentes (7 y 8%, respectivamente). En Portugal la situación es semejante en cuanto a cepas no sensibles (16% en 2007 y 18% en 2008), y aparentemente mejor en cuanto a resistentes (menor del 1% en ambos años). Por otro lado, la distribución etárea de los enfermos de los que proceden las cepas estudiadas en Galicia, difiere sólo ligeramente de la de España (en el grupo de 0 a 4 años) y Portugal (en el grupo de 20 a 64 años), como se puede ver en la Tabla 1-2.

Tabla 1-2: Distribución etárea (en %) y número de enfermos de los que proceden las cepas enviadas por España y Portugal al EARS-N en el bienio 2007/2008, y de las empleadas en este estudio.

Edad (años)	España	Portugal	Galicia
0-4	13	5	6
5-19	5	5	3
20-64	40	45	39
65+	39	40	38
Desconocida	3	6	13
nº de cepas	1.554	462	690

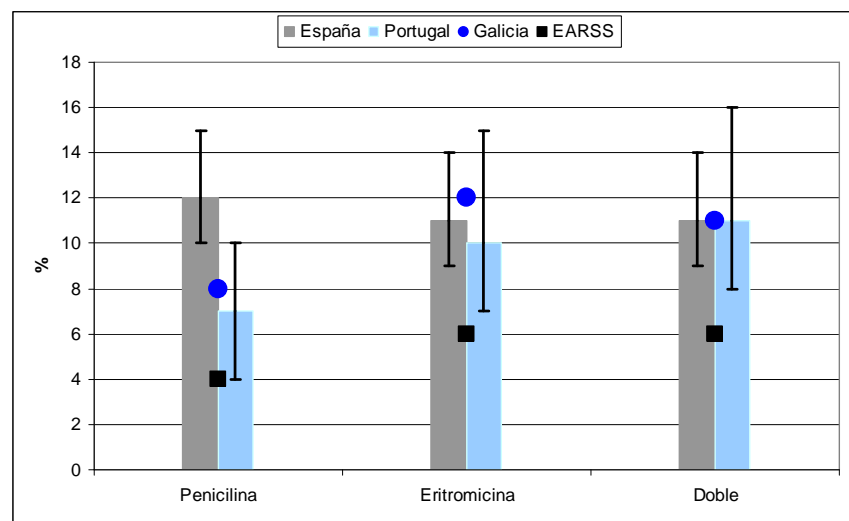
Macrólidos: eritromicina. La no sensibilidad a la eritromicina en Europa alcanzó el 16 y el 15% en 2007 y 2008, respectivamente, con 11.014 y 10.982 aislamientos enviados al EARS-N por los mismos 30 y 32 países. Estonia y Chequia son los únicos países que tienen una proporción de cepas no sensibles a la eritromicina inferior al 5%, mientras que Holanda, Bosnia, Alemania, Noruega, Suecia y el Reino Unido lo tienen inferior al 10%.

En Galicia se observaron proporciones superiores a las del EARS-N, y a las del conjunto de España (18 y 22%, en 2007 y 2008), y semejantes a las de Portugal (23 y 22%, respectivamente).

No sensibilidad doble a penicilina y eritromicina. En 2008, el 6% de las cepas enviadas al EARS-N eran no sensibles a penicilina y eritromicina, mientras un 4% sólo a penicilina y un 9 % sólo a eritromicina. La no sensibilidad doble, a penicilina y eritromicina no alcanzaba el 1% en Chequia, Holanda, Estonia, Letonia y Suecia (en 2008), y no superaba el 5% en Bulgaria, Austria, Suiza, Alemania, Lituania, Noruega y Reino Unido.

Los valores de Galicia en 2007/08 (11, 8 y 12 %, respectivamente) son muy parecidos a los de España y Portugal, que superan a los del EARS-N, como se puede ver en la Figura 1-7, donde los porcentajes de Galicia carecen de IC_{95%} por no ser una muestra de aislamientos, si no su totalidad, y las del EARSS por su gran tamaño muestral.

Figura 1-7. Porcentaje de S. pneumoniae no sensibles a penicilina, a eritromicina y a ambos en España, Portugal y el EARSS durante 2008 y en Galicia durante 2007/2008.



Quinolonas: levofloxacino. Los datos de que se dispone (fecha de toma de muestra, perfil de sensibilidad a los cuatro antibióticos estudiados, edad y hospital que diagnosticó la enfermedad) sugieren que los casos de más edad con cepas no sensibles no forman parte de un brote, que podría haber generado un aumento artificial de la presencia de una cepa concreta debido únicamente a una toma de muestras más amplia de lo habitual. Por otro lado, este hallazgo podría estar asociado a un tratamiento previo, ya que levofloxacino sólo se recomienda

como tratamiento empírico de la neumonía adquirida en la comunidad en personas con ciertos factores de riesgo que son más frecuentes en edades avanzadas.

RECOMENDACIONES TERAPÉUTICAS

Durante muchos años, la penicilina viene siendo el tratamiento de elección de las infecciones neumocócicas debido su excelente actividad bactericida y a las bajas concentraciones inhibitorias (CMI < 0,01 µg/mL) que presentan la mayor parte de las cepas.

En el momento actual, la mayoría de las infecciones respiratorias leves o moderadas, infecciones otorrino-laringológicas, de la comunidad donde cabe la posibilidad de que el neumococo sea el agente etiológico implicado, se podrían tratar con amoxicilina vía oral a dosis altas (2g/8h o 80 mg/kg/día). En aquellos pacientes en los que no se pueda descartar una infección por *H.influenzae* o *M.catarrhalis*, productoras de betalactamasa, habría que utilizar amoxicilina - ac.clavulánico 1,2,3,4. Otras alternativas serían una cefalosporina de segunda generación, como la cefuroxima, o un macrólido. En casos excepcionales el tratamiento sería con ceftriaxona o con una quinolona (p.e. levofloxacino). En pacientes alérgicos a la penicilina se utilizará un macrólido como la claritromicina o telitromicina.

En los pacientes que padezcan una **neumonía comunitaria grave o bacteriemia asociada**, el tratamiento antibiótico empírico incluiría una cobertura amplia con una cefalosporina de tercera generación (ceftriaxona o cefotaxima), amoxicilina-ac.clavulánico o cefalosporina de cuarta generación (cefepime) para el neumococo y otros patógenos respiratorios.

En el caso en que no se pueda excluir la neumonía atípica por *Legionella pneumophila* habría que dar también un macrólido o fluoroquinolona (levofloxacino).

Para tratar la **meningitis aguda** se requieren dosis elevadas de cefalosporinas (como la ceftriaxona, cefotaxima) por vía endovenosa, asociadas a vancomicina en áreas donde el porcentaje de resistencia a cefotaxima sea elevada, hasta disponer del antibiograma. En caso de pacientes con alergia a la penicilina se puede emplear vancomicina más rifampicina.

El tratamiento debe orientarse en función de los patrones de resistencia a antibióticos locales y cuando se tenga la confirmación microbiológica de sensibilidad, es preciso ajustar el tratamiento de acuerdo con los datos obtenidos. Si la causa es una cepa de neumococo sensible o con resistencia a la penicilina es adecuado utilizar amoxicilina o ampicilina, aunque en el caso de sensibilidad intermedia es aconsejable administrarlos en dosis altas con la finalidad de obtener niveles más elevados de antibiótico en el foco de la infección.

Los factores que se asocian con una mayor frecuencia de cepas resistentes a la penicilina son: la edad (niños menores de 2 años), hospitalización previa, estancia en guarderías o centros sociosanitarios.

Hay quien tiene en cuenta que son más resistentes las cepas procedentes de muestras del tracto respiratorio en comparación con las aisladas en los hemocultivos.

Entre los factores de riesgo asociados a la resistencia a la penicilina o a la multirresistencia del *S. pneumoniae* destaca la utilización previa de antibióticos betalactámicos o de otros antibióticos, sobre todo cuando se utilizan en dosis bajas. Esto hace que la aplicación de una buena política antibiótica sea imprescindible para evitar la progresión de esta circunstancia.

Capítulo 2

Resistencia en *Staphylococcus aureus* en Galicia durante 2007 y 2008

Introducción. Mecanismos de resistencia. Resultados. Consideraciones terapéuticas

Introducción

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

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

MECANISMOS DE RESISTENCIA

Inhibidores de la síntesis de la pared celular.

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

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

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

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

viabilidad celular. Este fenotipo es difícilmente detectable *in vitro* lo que obliga a utilizar un mayor inóculo en los test de sensibilidad (2 McF) o BHI (cerebro-corazón) agar con una concentración de vancomicina de 6 µg/ml. En estas cepas la difusión de la daptomicina podría verse comprometida.

La resistencia de alto nivel a vancomicina y teicoplanina, aun siendo infrecuente, es debida a la adquisición en *S. aureus* a partir de *Enterococcus faecalis* de elementos genéticos móviles extracromosómicos, esencialmente plásmidos, portadores de los genes responsables de la resistencia glicopéptidos.

Inhibidores de la síntesis proteica.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Inhibidores de la replicación, transcripción y de sus precursores.

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

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

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

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

Despolarizadores de la membrana celular

Lipopéptidos. Dentro de este grupo de antibióticos, la daptomicina, es la molécula actualmente introducida en clínica. Su mecanismo de acción se relaciona con la despolarización de la membrana celular con el consiguiente desequilibrio iónico. La resistencia a este antibiótico es multifactorial, desde cepas con resistencia disminuida a glicopéptidos y/o mutaciones en genes cromosómicos relacionados con el contenido fosfolipídico de la membrana celular.

RESULTADOS

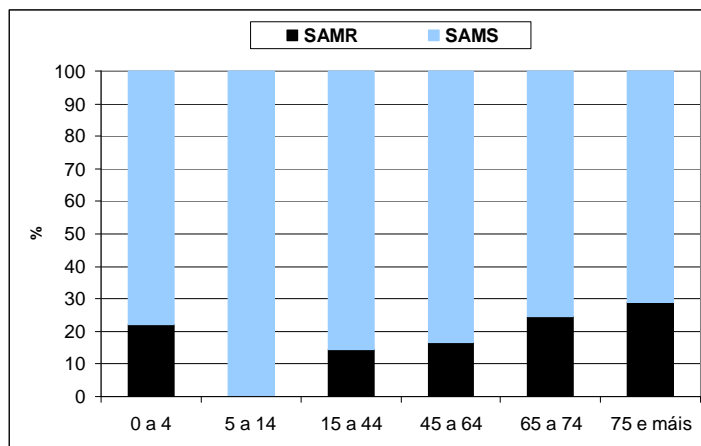
Se estudió la sensibilidad a meticilina, vancomicina, gentamicina, ciprofloxacino, cotrimoxazol y linezolid. Los distintos hospitales la estudiaron con microdilución mediante aparatos automatizados, en su mayoría W/A Siemens y Vitek2 de BioMérieux. Cuando la CMI de vancomicina fue mayor o igual a 2,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

Durante los años 2007 y 2008 se aislaron *S. aureus* en 1.483 episodios, de los cuales 727 ocurrieron en 2007 y 756 en 2008. En la tabla 2-1 se muestra el número de aislamientos por hospital y por grupo de edad en cada uno de los años, y el índice de masculinidad (IM: varones/mujeres) en el bienio. No se dispone de los datos de edad y sexo para 245 aislamientos, todos los de un hospital en ambos años y los de otro en 2007. Las muestras son de LCR (18) y sangre (1465).

Tabla 2-1. <i>S. aureus</i> por hospital y grupo de edad en cada uno de los años estudiados; e índice de masculinidad en el bienio (IM).							
HOSPITAL	2007	2008		GRUPO DE EDAD	2007	2008	IM
CHOP	107	98		0 a 4 años	23	13	1'0
CHOU	57	62		5 a 14 años	7	5	5'0
CHUAC	130	110		15 a 44 años	84	74	3'2
CHUS	153	161		45 a 64 años	160	135	2'8
HCBa	14	14		65 a 74 años	147	124	2'2
HCCo	13	11		75 años y más	250	216	1'3
HFE	15	34		Desconocida	56	189	1'9
HMX	64	77					
HXLU	118	112					
HXV	56	77					
Total	727	756		Total	727	756	1'9

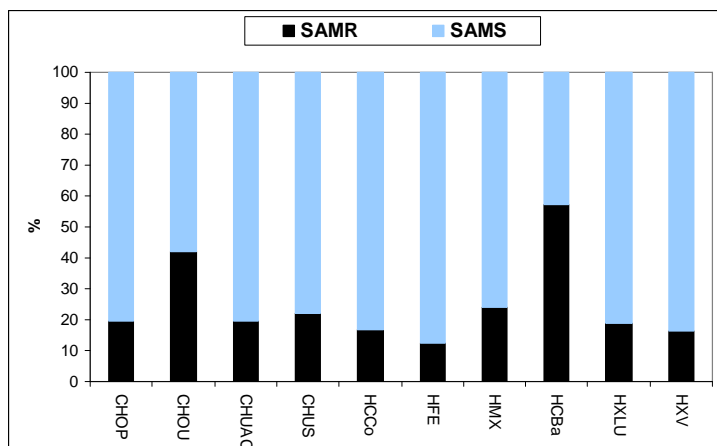
Beta-lactámicos: meticilina. De 6 (1 de 2007 y 5 de 2008) de los 1.483 aislamientos de *S. aureus* no consta el dato de sensibilidad a meticilina, por lo que los resultados que se muestran a continuación hacen referencia a 1.477 aislamientos.

Figura 2-1. Resistencia a meticilina (SAMR) en el bienio 2007/2008 en Galicia, por grupo de edad.



Tanto en 2007 como en 2008, el 22% de los *S. aureus* aislados eran resistentes a meticilina (SAMR). No se observó diferencia en el porcentaje de SAMR entre hombres y mujeres, pero sí por grupos de edad (ver la figura 2-1), con mayor resistencia en los niños y mayores. De todos modos, las diferencias más importantes se encuentran entre hospitales (ver la figura 2-2); en concreto, el CHOU con un 42% de resistencia en el bienio, y el HCBA con un 57%. En ambos casos la diferencia con el resto de hospitales es estadísticamente significativa: para el CHOU la razón de proporciones es 2'12 (IC_{95%}: 1'7 – 2'7), y para el HCBA de 5'1 (IC_{95%}: 2'4 – 10'6). Además, la diferencia se observó tanto en 2007 como en 2008, y no se puede atribuir a diferencias en la edad de los enfermos en los que se realizó el aislamiento. Por ejemplo, con el porcentaje de SAMR del CHOU y la distribución etárea de los enfermos del resto de los hospitales, excluido el HCBA, el porcentaje de SAMR apenas disminuiría un punto porcentual (proporción ajustada= 41'1%).

Figura 2-2. Resistencia a meticilina (SAMR) en el bienio 2007/2008 en Galicia, por hospital.

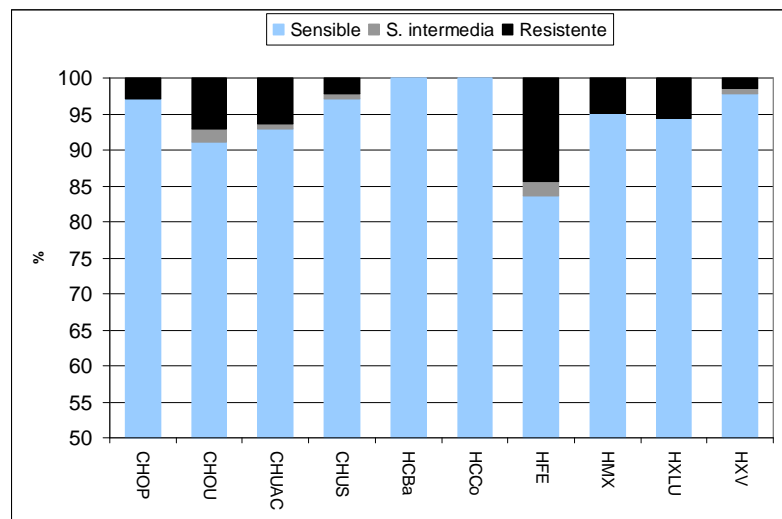


Glucopéptidos: vancomicina. No se dispone de datos sobre resistencia a vancomicina en 3 aislamientos de *S. aureus*. Por otro lado, en 2007 y 2008 hubo dos aislamientos con sensibilidad disminuida a vancomicina, ambos con sensibilidad intermedia (GISA). Además, eran no sensibles a meticilina, ciprofloxacino y trimetropin-sulfametoxazol. Ambos eran sensibles a linezolid y uno también a gentamicina, mientras el otro era de sensibilidad intermedia. Ambos fueron aislados en 2008, en HXV.

Aminoglucósidos: gentamicina. De 11 aislamientos de *S. aureus*, 10 en 2007 y 1 en 2008, no se dispone de datos sobre resistencia a gentamicina. Por tanto, los datos que se muestran a continuación hacen referencia a los 1.472 aislamientos restantes.

En 2007 y en 2008 el 5% de los *S. aureus* eran no sensibles a gentamicina, el 4% resistente y el 1% con sensibilidad intermedia. No se observan diferencias por sexo ni por hospital, salvo en HFE (ver la figura 2-3), que tiene una proporción de no sensibilidad (16%) superior a la esperada por lo observado en el resto de hospitales tomados conjuntamente (χ^2 , $p < 0'001$).

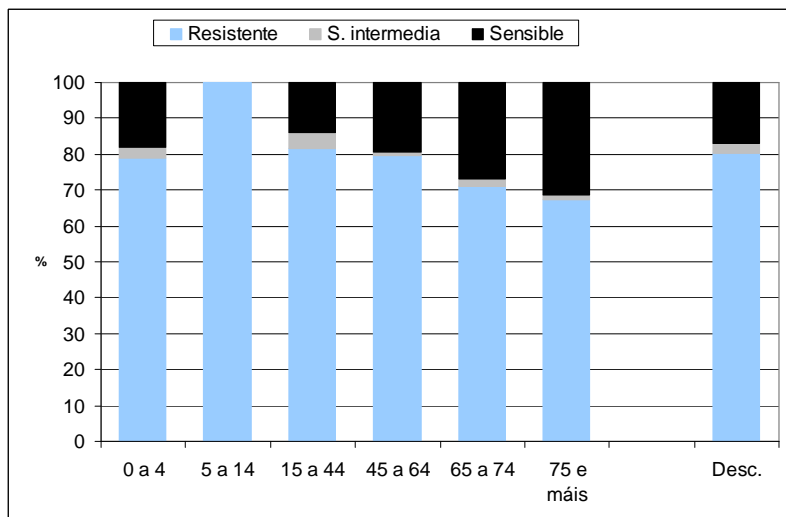
Figura 2-3. Resistencia a gentamicina en el bienio 2007/2008 en Galicia, por hospital.



Este exceso de aislamientos no sensibles (que suponen 5'4 más de los esperados) no está asociado a un brote (por los datos de que se dispone) ni depende de la estructura de edad de los enfermos. De todos modos, con los datos de este estudio, la edad no influye en el porcentaje de no sensibilidad (ver la figura 2-4), salvo en los de 0-4 años, que lo tienen superior (χ^2 , $p < 0'001$), y, mas concretamente, los menores de 1 año, en quienes el porcentaje de no susceptibilidad alcanzó el 75% (6 de 8 aislamientos).

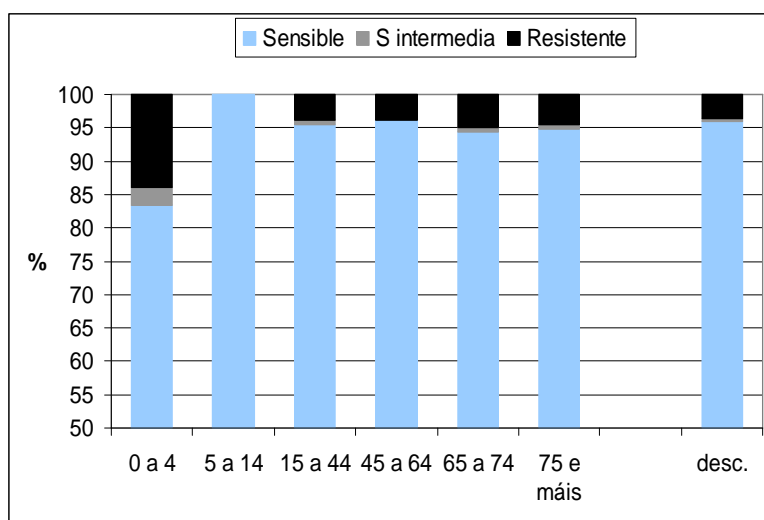
Quinolonas: ciprofloxacino. No hay datos sobre la sensibilidad a ciprofloxacino en 239 de los *S. aureus* aislados (16%), 110 en 2007 y 129 en 2008, de los que 205 (85% de los ausentes) corresponden a todos los aislamientos del CHPO. Por tanto, los datos que se muestran a continuación hacen referencia a 1.244 aislamientos.

Figura 2-4. Resistencia a gentamicina en el bienio 2007/2008 en Galicia, por grupo de edad (“desc.” indica edad desconocida)



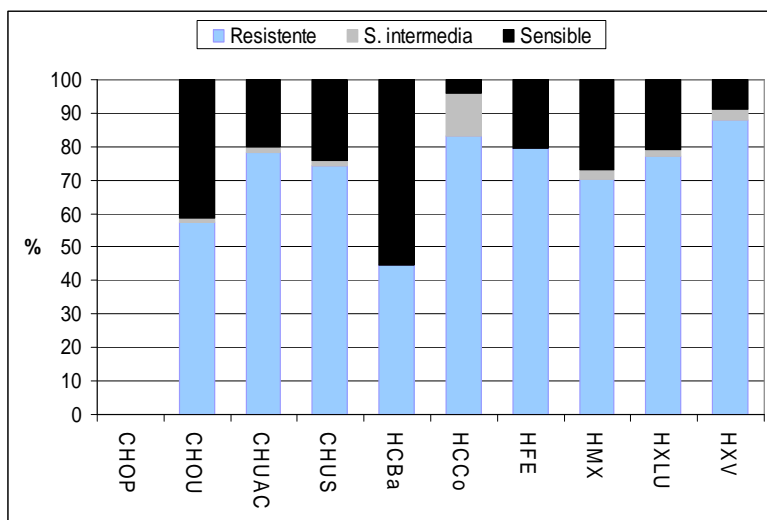
El porcentaje de aislamientos no sensibles a ciprofloxacino, casi idéntico en 2007 y 2008, alcanzó el 25% en el bienio, con un 23% de cepas resistentes y un 2% con sensibilidad intermedia. No hay diferencias entre sexos, y se observa una tendencia al aumento de la no sensibilidad a medida que lo hace la edad (ver la figura 2-5), a partir de los 15 años (χ^2 para tendencia lineal, $p < 0,005$). Que no haya aislamientos no sensibles en el grupo de 4-15 años puede tener que ver con el pequeño número de muestras ($n=8$), cuyo impacto queda bien ilustrado en un $IC_{95\%}$: 0 – 37%.

Figura 2-5. Resistencia a ciprofloxacino en el bienio 2007/2008 en Galicia, por grupo de edad (“desc.” indica edad desconocida)



Los porcentajes de no sensibilidad muestran un grado importante de variabilidad entre hospitales (ver la figura 2-6), e incluso comparados con la totalidad de los datos (es decir, incluyendo todos los hospitales en el cálculo de esperados), en el HCBa se observa un exceso de 30 puntos porcentuales ($IC_{95\%}$: 9 – 51) sobre lo esperado, y en el CHOU de 17 ($IC_{95\%}$: 7 – 27). Conocida el porcentaje de SAMR (ver antes), estos resultados eran “esperables” dada la elevada concordancia de la no sensibilidad a meticilina y ciprofloxacino (ver después).

Figura 2-6. Resistencia a ciprofloxacino en el bienio 2007/2008 en Galicia, por hospital.



Cotrimoxazol. No hay datos de resistencia a cotrimoxazol en 12 (11 de 2007 y 1 de 2008) de los aislamientos de *S. aureus*. De los restantes sólo 19 (1'3%) eran no sensibles (7 de 2007 y 12 de 2008), y no se asocian con ningún grupo de edad ni hospital, pero sí con la no sensibilidad a otros antimicrobianos. De estos 19 aislamientos, 15 (79%) eran no sensibles a meticilina y ciprofloxacino, de los cuales 10 (53% de los 19) tampoco lo eran a gentamicina. Huelga decir que estos valores van mucho más allá de los esperados tanto en la doble no sensibilidad a meticilina y ciprofloxacino (21%), como en la triple con gentamicina (2'4%). Pero, además, entre los aislamientos no sensibles a los cuatro fármacos se encuentra el único no sensible a linezolid de todo el estudio, y entre los no sensibles a meticilina, ciprofloxacino y cotrimoxazol se encuentra uno de los dos aislamientos con sensibilidad intermedia a vancomicina.

Linezolid. De 237 (16%) de los aislamientos no se dispone de datos sobre la sensibilidad a linezolid, y de los restantes sólo 1 era no sensible. Este aislamiento es no sensible además a meticilina, gentamicina, ciprofloxacino y cotrimoxazol.

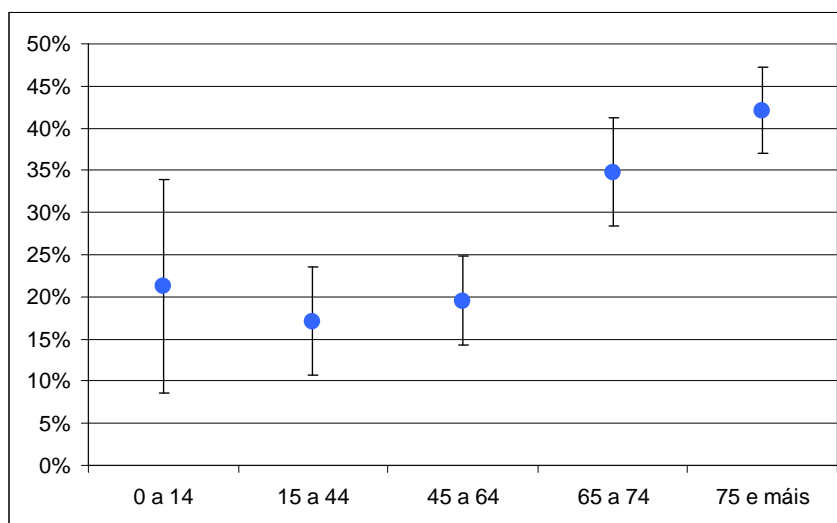
No sensibilidad doble a meticilina y gentamicina. Hay datos de sensibilidad a meticilina y gentamicina en 1.467 (99%) de los *S. aureus* aislamientos, en los que se observó una presencia de no sensibilidad doble superior a la esperada (χ^2 , $p < 0'001$), aunque sólo representa el 2% de los aislamientos, debido a la baja proporción de no sensibilidad a gentamicina (ver la tabla 2-2).

No sensibilidad doble a meticilina y ciprofloxacino. Se dispone de datos de sensibilidad a ciprofloxacino y meticilina en 1.239 aislamientos, en los que el porcentaje de SAMR (23%) es semejante a la del total de aislamientos. Como se deduce de la Tabla 2-2, se observa una elevada concordancia en el patrón de sensibilidad a ambos antimicrobianos (Kappa= 0'84, IC_{95%}: 0'80 – 0'88), de modo que conocido el resultado de no sensibilidad de un aislamiento a uno de ellos, se podría predecir el del otro con la seguridad siguiente, asumiendo el porcentaje de no

sensibilidad de este estudio: los resultados de sensibilidad a meticilina tienen un valor predictivo para la no sensibilidad (que se toma como “positivo”, VPP) del resultado para ciprofloxacino del 92% (IC_{95%}: 89 – 96%), y un VPN del 95% (IC_{95%}: 93 – 96%); mientras los de ciprofloxacino tienen, para meticilina, un VPP del 84% (IC_{95%}: 78 – 88%) y un VPN del 97'5% (IC_{95%}: 96'6 – 98'7%). En la Tabla 2-2 se muestra la distribución conjunta de los datos de sensibilidad.

Al considerar sólo los aislamientos con resultados de sensibilidad concordantes (94% del total), el porcentaje de no sensibilidad aumenta a partir de los 64 años (ver la figura 2–7), como era de esperar por los resultados comentados antes.

Figura 2-7. Porcentaje e IC_{95%} de no sensibilidad doble a meticilina y ciprofloxacino en aislamientos con sensibilidad concordante (no sensibles o sensibles) en el bienio 2007/2008 en Galicia, por grupo de edad.



No sensibilidad doble a ciprofloxacino y gentamicina. Como ocurre con la meticilina, sólo se dispone de datos sobre la sensibilidad a ambos antimicrobianos en el 83% de los aislamientos, pero éstos mantienen el mismo porcentaje de no sensibilidad a gentamicina (5%) que el conjunto de aislamientos. En los datos se observa un exceso de doble no sensibilidad más allá de los esperado (Z, p< 0'001), pero con una concordancia muy pobre (Kappa= 0'12, IC95%: 0'07 – 0'16) debido a las diferencias en el porcentaje de no sensibilidad a ambos antimicrobianos.

Parece relevante, sin embargo, el porcentaje de no sensibilidad a ciprofloxacino en aislamientos no sensibles a gentamicina, un 55% (IC_{95%}: 45 – 65%). Más resultados en la Tabla 2-2.

Tabla 2-2: Porcentaje de no sensibilidad a diferentes antimicrobianos y número de aislamientos en la que se estudió (n).

A	B	seA/nsB	nsA/seB	nsA/ns	seA/seB	n
Meticilina	Gentamicina	3	20	2	75	1.467
Meticilina	Ciprofloxacino	4	2	21	73	1.239
Gentamicina	Ciprofloxacino	2	22	3	73	1.236

Triple no sensibilidad a meticilina, gentamicina y ciprofloxacino. El bajo porcentaje de no sensibilidad a gentamicina le quita significado a este análisis, y una vez más sólo cabe destacar, dada la concordancia en la no sensibilidad a meticilina y ciprofloxacino, que un 25% de los aislamientos no sensibles a gentamicina tampoco lo son a meticilina y ciprofloxacino. Por otro lado, 10 de los 29 aislamientos no sensibles a meticilina, ciprofloxacino y gentamicina tampoco lo son a cotrimoxazol, como se dijo antes

Resistencia en aislamientos SAMS. De los 1.444 aislados sensibles a meticilina (SAMS), en 951 (83%) hay datos de resistencia a gentamicina y ciprofloxacino. El 92% de ellos son sensibles a los tres antibióticos, un 5% es resistente a ciprofloxacino, un 3% a gentamicina y un 1% a ambos. Se puede decir, con los datos de este estudio, que es de un 92% la probabilidad de que un aislamiento SAMS sea sensible a todos los antibióticos estudiados (sólo 2 cepas SAMS son no sensibles exclusivamente a cotrimoxazol).

Comentario. Antes de nada es preciso señalar que los datos de este estudio no permiten discernir los aislamientos de origen comunitario de los de origen institucional, sea este nosocomial o procedente de residencias de mayores o semejantes. Para evaluar la posición relativa de Galicia se emplearon los datos del EARS-N de 2007 y 2008, que sólo vigila con carácter sistemático la sensibilidad a meticilina, aunque recibe, ocasionalmente, cepas con resistencia combinada a vancomicina. Como en este estudio, las cepas del EARS-N fueron aisladas en muestras de LCR y sangre, y los resultados se interpretan, mayoritariamente, con los criterios del CLSI (72%).

SAMR. En 2007 y 2008 el EARS-N recibió 31.591 y 31.819 cepas de 31 y 33 países, respectivamente. De ellas, el 22% en 2007 y el 21% en 2008 eran SAMR; es decir, una proporción igual a la obtenida en este estudio. En 2008, las proporciones de SAMR varían de menos del 1% (Holanda, Suecia y Noruega) a más del 50% en Portugal (53% en 1.556 cepas) y Malta (56%). En Estonia, Dinamarca e Islandia el porcentaje no supera el 5% y en Austria y Eslovenia no supera el 10%.

En 2008 en España el porcentaje fue del 27% (en 1.505 aislamientos, $IC_{95\%}$: 25-29% - cálculo propio), donde permanece estable desde 2004, aunque es muy elevada la variabilidad entre los 36 hospitales que participaron en el bienio 2007-2008, desde un 7% de SAMR (en 42 cepas) hasta un 51% (en 63). Cinco hospitales (14%) superan el 35% de proporción, un valor semejante al obtenido en este estudio (2 de 10).

A diferencia de España, en Portugal el porcentaje de SAMR viene aumentando desde el 31% de 2001 al 53% de 2008 antes comentado.

Ciprofloxacino. Cabe destacar la gran concordancia observada en la sensibilidad a ciprofloxacino y meticilina, de modo que conocida la de uno de ellos se puede inferir con gran

probabilidad de acierto la del otro. Otro modo de verlo es que sólo un 6% de los aislamientos estudiados tienen valores de sensibilidad discordantes (Tabla 2-2)

Otros antimicrobianos estudiados. El porcentaje de no sensibilidad a gentamicina es bajo (5%), a cotrimoxazol muy bajo (19 aislamientos) y a vancomicina y linezolid testimonial (2 y 1 aislamientos, respectivamente). Por otro lado, si bien la frecuencia de no sensibilidad es baja, una vez presente es mucho más probable que simultáneamente haya no sensibilidad a uno o más de los antimicrobianos estudiados.

RECOMENDACIONES TERAPÉUTICAS

El tratamiento debe orientarse en función de los patrones de resistencia a antibióticos locales.

En el caso de pacientes ambulatorios sin contacto previo con el medio hospitalario o con residencias de ancianos u otras instituciones que presten servicios sociosanitarios, se puede aceptar que probablemente estaremos ante un *S. aureus* meticilina sensible (SAMS). En cambio, haber tenido relación con el medio hospitalario o con cualquiera de los medios anteriormente enunciados, supone un riesgo potencial superior de haber estado en contacto y por lo tanto estar infectado por *S. aureus* resistente meticilina (SARM).

Un tercer supuesto lo constituyen los grupos cerrados de pacientes sanos que conviven estrechamente, tal es el caso de equipos deportivos y reclusos penitenciarios. Estos grupos se han asociado con SARM denominados comunitarios, pero actualmente en nuestro medio continua siendo poco frecuente aislar este tipo de SARM.

No obstante, las evidencias más recientes demuestran que no existe una frontera para los diferentes tipos SARM. Así en el medio hospitalario se han introducido los denominados SARM comunitarios y en el extrahospitalario se han identificado SARM hospitalarios. De tal modo que el buen juicio clínico, los factores de riesgo y el cultivo deben ser contemplados en conjunto a la hora de decidir el tratamiento más apropiado en cada caso.

En los siguientes apartados se revisan brevemente las opciones terapéuticas en función del tipo de *S. aureus* que se sospeche clínicamente o se haya aislamiento mediante cultivo microbiológico.

En primer lugar, insistir en que los patrones de resistencia locales deben orientar el tratamiento, ya que como se desprende de este trabajo existen variaciones entre áreas con localismos relevantes. Como ejemplos, me remito al CHOU y al HCBa con tasas de resistencia a meticilina superiores a las de los otros centros estudiados.

En el caso de infecciones cuyo drenaje sea posible sin riesgos asociados ni enfermedades de base, este es el mejor tratamiento posible. Si fuese necesario recurrir al tratamiento antibiótico no es recomendable emplear penicilinas sensibles a las betalactamasas (penicilina, ampicilina,

amoxicilina) ya que prácticamente el 100% de los *S. aureus* son resistentes a las mismas. Lo razonable, teniendo en cuenta las consideraciones inicialmente hechas en este apartado, es prescribir cloxacilina oral 0,5-1 g/4-6 h o amoxicilina-clavulánico 0,5-1 g/8-12 h. No obstante y en base a los resultados de este estudio, cotrimoxazol 160/800 mg/8-12 h por vía oral sería una opción apropiada, ya que la tasa de resistencia al mismo en este trabajo fue del 1,3%.

El tratamiento empírico con quinolonas (ciprofloxacino, levofloxacino y moxifloxacino) no sería una opción apropiada ya que la resistencia a las mismas en nuestro medio fue del 23%.

Si se sospechase la presencia de SARM sería conveniente disponer de resultados microbiológicos obteniéndose cultivos y realizando el antibiograma. Empíricamente, cotrimoxazol 160/800 mg/8-12h, sería una alternativa apropiada por vía oral o parenteral.

En infecciones graves con compromiso sistémico (neumonía, osteomielitis, endocarditis, bacteriemia, etc.), la cloxacilina 2g/4 h iv es de primera elección si no se sospecha que la infección esté causada por SARM.

En el caso de sospecha de que la infección este causada por SARM las alternativas serán: vancomicina 30-50 mg/kg/24h en 2-4 dosis manteniendo un valle 15-20 mg/L, en todos los casos se debe determinar la CIM (concentración inhibitoria mínima) en estos aislamientos y en el caso de que esta sea ≥ 1 $\mu\text{g/ml}$ debería emplearse otras alternativas terapéutica. Entre estas estarían el linezolid 600 mg/12h iv o daptomicina 4 mg/kg/24h pudiendo administrarse ≥ 6 mg/kg/24h en infecciones graves. En estos casos debería asociarse un aminoglicósido.

En el caso de infecciones sobre material protésico, son de aplicación las consideraciones anteriores, y dado que el tratamiento debe ser prolongado la asociación de quinolonas y rifampicina ha demostrado ser eficaz en este tipo de infecciones.

Debe recordarse que la bacteriemia por *S. aureus*, presenta un índice alto de metástasis sépticas, siendo necesario prolongar el tratamiento durante 14 días si el paciente no presenta riesgos subyacentes como valvulopatía, material protésico, antecedentes de endocarditis; en estos últimos supuestos el tratamiento debe prolongarse durante 4 semanas debiendo descartarse la endocarditis mediante ecografía transtorácica, si esta fuese normal se debe realizar un estudio mediante ecografía transesofágica.

En todos estos casos el tratamiento debe ser dirigido y supervisado por un médico con experiencia en patología infecciosa.

Capítulo 3

Resistencia en *Escherichia coli* en Galicia durante 2007 y 2008

Introducción. Mecanismos de resistencia. Resultados. Consideraciones terapéuticas

Introducción

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

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

MECANISMOS DE RESISTENCIA

Beta-Lactámicos

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

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

Las BLEE, o también denominadas **β -lactamasas de espectro extendido**, son enzimas de codificación mayoritariamente plasmídica y que inactivan esencialmente penicilinas y cefalosporinas.

Mientras que los antibióticos de la familia cefamicinas (cefotaxima) y carbapenems (imipenem, meropenem) no son hidrolizados por un enzima del tipo BLEE, las cefalosporinas cefotaxima,

ceftazidima, ceftriaxona, cefpodoxima o cefepime y el monobactam aztreonam son hidrolizados en diferente grado en función del enzima BLEE considerado. Como una consecuencia, *E. coli* con un enzima BLEE debería catalogarse como resistente a todas las cefalosporinas de tercera y cuarta generación arriba mencionadas.

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

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

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

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

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

Quinolonas

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

parece que in vivo el aumento en el grado de resistencia a las quinolonas es producto de varios mecanismos simultáneos.

Aminoglucósidos

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

Cotrimoxazol

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

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

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

RESULTADOS

Se recogieron los datos de sensibilidad a ampicilina, amoxicilina-clavulánico, cefotaxima, gentamicina, amikacina, ciprofloxacino y cotrimoxazol. En los distintos hospitales la sensibilidad se estudió por microdilución mediante aparatos automatizados, en su mayoría W/A Siemens y Vitek2 de BioMérieux. En 3 hospitales utilizan Api 20E. La detección de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) se realizó en 7 hospitales con disco y con Etest. Cuando el resultado de sensibilidad a ciprofloxacino es "sensible" pero con CMI elevada se utilizó disco de ácido nalidíxico. En 6 hospitales se realizó detección de resistencias AmpC. Para la interpretación de los resultados se siguieron los criterios de CLSI vigentes en ese momento.

Durante los años 2007 y 2008 se aisló *E.coli* en 3.336 episodios, de los cuales 1.598 ocurrieron en 2007 y 1.738 en 2008. En la tabla 3-1 se muestra el número de aislamientos por hospital y por grupo de edad en cada uno de los años, y el índice de masculinidad (IM: varones/mujeres) en el bienio. No se dispone de los datos de edad y sexo para 532 aislamientos, de los que 251 suponen todos los de un hospital y 275 los de otro hospital del año 2007. Las muestras son de LCR (12) y sangre (3215), y de 109 aislamientos no se especificó el tipo de muestra.

Tabla 3-1. <i>E. coli</i> por hospital y grupo de edad en cada uno de los años estudiados; e índice de masculinidad en el bienio (IM).							
HOSPITAL	2007	2008		GRUPO DE EDAD	2007	2008	IM
CHOP	211	207		0 a 4 años	14	34	1'8
CHOU	136	158		5 a 14 años	6	4	9'0
CHUAC	290	341		15 a 44 años	114	115	0'6
CHUS	281	315		45 a 64 años	249	322	1'5
HCCo	26	27		65 a 74 años	286	369	1'8
HFE	80	81		75 años y más	542	746	1'0
HMX	157	134		Desconocida	387	148	nc
HCBa	35	43					
HXL	275	288					
HXV	107	144					
Total	1.598	1.738		Total	1.598	1.738	1'2

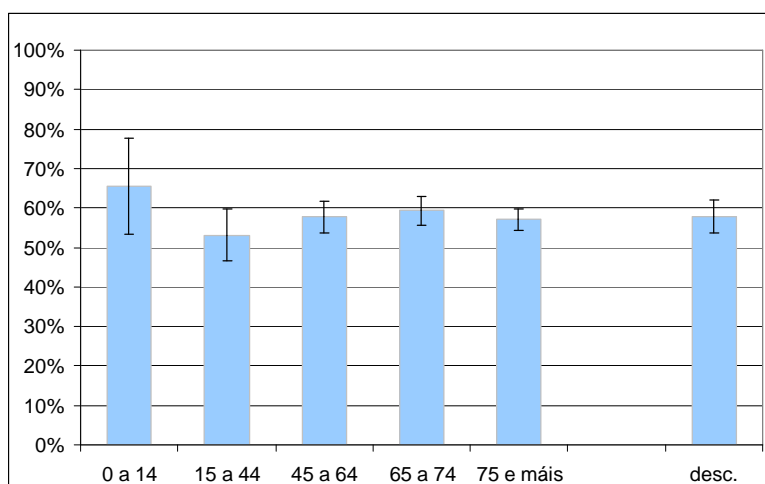
Beta-lactámicos: ampicilina. No hay datos de sensibilidad a la ampicilina en 21 (0'6%) de los 3.336 aislamientos, por lo que los datos que siguen hacen referencia a 3.315.

En el bienio estudiado, un 1% de las cepas eran de sensibilidad intermedia y un 57% (56% en 2007 y 58% en 2008) resistentes. El porcentaje de cepas no sensibles es ligeramente superior en los menores de 15 años (ver la figura 3-1), 68% (IC_{95%} : 52-79), pero no supone una diferencia estadísticamente significativa con el resto de grupos de edad tomados conjuntamente. No se observan tampoco diferencias por sexo⁸ ni hospital (ver la figura 3-2).

⁸ En la no sensibilidad a ampicilina se observa una diferencia estadísticamente significativa (z, p=0'027) de 4'2 puntos porcentuales entre varones (59'5%) y mujeres (55'3%), que desaparece al ajustar por edad (valores ajustados: 58'1 y 57'6%, respectivamente).

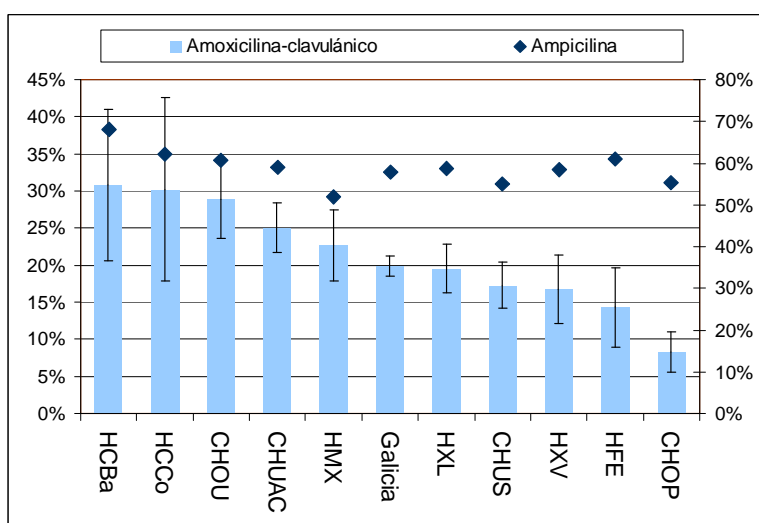
Lo más relevante de la resistencia a ampicilina es su elevado porcentaje, que entre otras cosas hace que el marco de análisis de las resistencias a más de un antimicrobiano se haya de definir en relación a ella. En este sentido, quizá sea positivo adelantar que de todas las cepas estudiadas, sólo un 6'6% presentan una o más no sensibilidades distintas a la no sensibilidad a ampicilina, que cubre un 57% de las cepas, mientras el 36% restante son sensibles a todos los antimicrobianos estudiados (ver el apartado "resistencia combinada"). Con estos datos, la probabilidad de que una cepa sensible a la ampicilina lo sea también a todos los otros antibióticos estudiados es del 72% (IC_{95%} : 68-75%).

Figura 3-1. Porcentaje e IC_{95%} de no sensibilidad a ampicilina en el bienio 2007/2008 en Galicia, por grupo de edad ("desc." indica edad desconocida)



Beta-lactámicos: amoxicilina-clavulánico. De 36 (1'1%) de los aislamientos de *E. coli* no se dispone de datos de sensibilidad a amoxicilina-clavulánico (36 de 2007 y 2 de 2008). Por tanto, los datos que siguen hacen referencia a los 3.300 aislamientos restantes.

Figura 3-2. Porcentaje e IC_{95%} de no sensibilidad a amoxicilina-clavulánico (eje izquierdo) y a ampicilina (eje derecho) en el bienio 2007/2008 en Galicia, por hospital.



En 2007 el 18% de los *E. coli* eran no sensibles a amoxicilina-clavulánico, y en 2008 el 22%, para un 20% en el bienio (10% resistentes y 10% con sensibilidad intermedia). No hay diferencia en el

porcentaje de no susceptibilidad ni por sexo ni por edad, pero sí por hospital, a diferencia de lo que ocurre con la no sensibilidad a ampicilina (ver figura 3-2).

Además, en dos hospitales se observó un aumento estadísticamente significativo del porcentaje de no sensibilidad a amoxicilina-clavulánico entre 2007 y 2008: HMX (z, $p=0.026$) y CHOP (z, $p=0.016$). El aumento observado en HCBa no es estadísticamente significativo.

Betalactámicos: cefotaxima (BLEE). De 4 aislamientos de *E. coli* (2 en cada año) no se dispone de datos de sensibilidad a cefotaxima. En los 3.332 restantes, el 9% fueron no sensibles.

Para la detección de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) se utilizó como marcador la resistencia a cefotaxima. Lo fueron el 8% de los aislamientos, sin que hubiese diferencias en el porcentaje de no sensibilidad por sexo, edad u hospital. Respecto al año la diferencia fue de un punto porcentual (7% 2007 y 8% en 2008). En algunos hospitales se observaron diferentes proporciones de no sensibilidad a cefotaxima en 2007 y 2008, pero en ningún caso las diferencias son estadísticamente significativas. Entre los aislamientos resistentes (BLEE), el 75% presentaron no sensibilidad asociada a ciprofloxacino, el 47% a cotrimoxazol y el 25% a gentamicina.

Aminoglucósidos: gentamicina. De 16 aislamientos de *E. coli* no se tienen datos sobre sensibilidad a gentamicina. De los 3.320 aislamientos restantes, en 2007 y 2008 el 10% eran no sensibles (9% resistentes y 1% con sensibilidad intermedia). No se observan diferencias por sexo ni por edad en el porcentaje de no sensibilidad, y las que se observan entre hospitales no son estadísticamente significativas.

El 87% de las cepas no sensibles a gentamicina tampoco son sensibles a ampicilina, el 39% no lo son a amoxicilina-clavulánico, el 25% a cefotaxima y el 3% a amikacina (ver la Tabla 3-2).

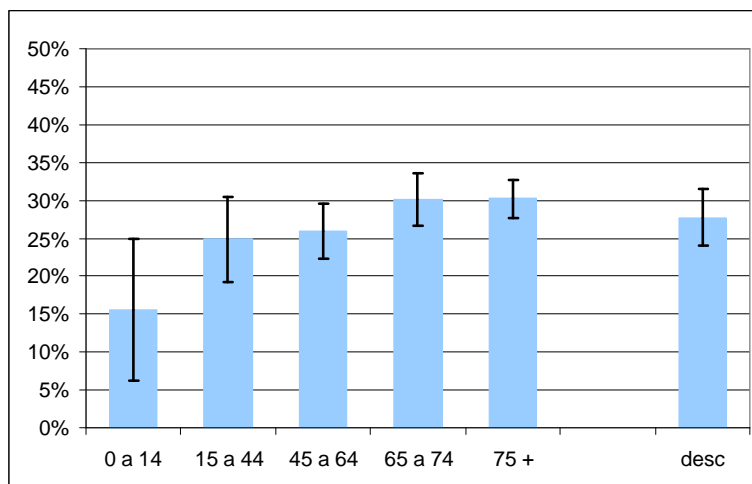
Aminoglucósidos: amikacina. De 6 aislamientos de *E. coli* no se tienen datos de resistencia a amikacina, y en los 3.330 restantes sólo un 0.8% (16 cepas en 2007 y 10 en 2008) son no sensibles a amikacina. De ellas, la mitad son resistentes y la otra mitad tiene sensibilidad intermedia. No se observa asociación de la no sensibilidad ni con el sexo ni la edad ni con ningún hospital, y en general se detectaron en los que cuentan con mayor número de aislamientos.

De los aislamientos no sensibles a amikacina el 92% tampoco lo son a ampicilina, el 73% no lo son a ciprofloxacino o a cotrimoxazol (el 50% a ambos) y el 42% no lo son a gentamicina. El 54% son no sensibles a cinco de los otros seis antimicrobianos estudiados, y tres cepas a los seis.

Quinolonas: ciprofloxacino. No se dispone de datos de sensibilidad a ciprofloxacino en 3 aislamientos de *E. coli*. En los 3.333 restantes, el 29% son no sensibles a ciprofloxacino (28% en

2007 y 29% en 2008), y no se observa asociación entre esta no sensibilidad y el sexo⁹. En cambio, respecto al resto de las edades, se observa una menor proporción de no sensibilidad en menores de 15 años de edad ($z, p=0'038$), como se aprecia en la figura 3-3, en consonancia con el menor nivel de prescripción en esta edad.

Figura 3-3. Porcentaje e IC_{95%} de no sensibilidad a ciprofloxacino en el bienio 2007/2008 e Galicia, por grupo de edad ("desc." indica edad desconocida).



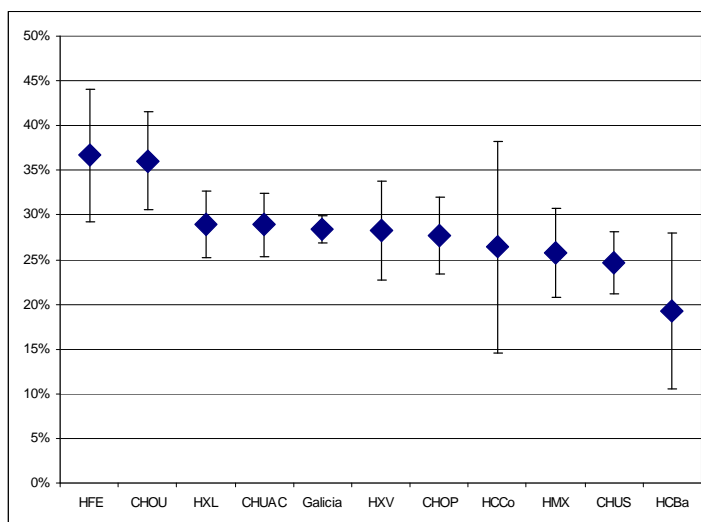
También hay diferencias en el porcentaje observado en los distintos hospitales. Comparado con el conjunto de ellos, HFE y CHOU tienen unas proporciones superiores, respectivamente, en 9 (IC_{95%}: 3-16, $p=0'031$) y 8 (IC_{95%}: 1'7-14, $p=0'007$) puntos porcentuales, aunque la diferencia se diluye en parte al comparar los porcentajes de estos hospitales con los de cada uno de los otros tomadas individualmente (ver la figura 3-4). Además, hay diferencias entre años dentro de un mismo hospital, pero sólo en HCBa alcanzan significación estadística (8% en 2007 y 35% en 2008; $z, p < 0'001$).

El 87% de los aislamientos no sensibles a ciprofloxacino, eran no sensibles a ampicilina, de tal suerte que el 25% de todos los aislamientos estudiados eran no sensibles a ambos (Tabla 3-2). La

⁹ Como ocurría con el porcentaje de no sensibilidad a la ampicilina, se observa una diferencia por sexo, que en el caso del ciprofloxacino es mayor (5'3%; $z, p= 0'003$), que también desaparece al ajustar por edad (valores ajustados: 28'5 y 28'6% en varones y mujeres, respectivamente).

concordancia, en cambio, es baja (Kappa= 0´31, IC_{95%}: 0´29 – 0´34), aunque superior a la observada con amoxicilina-clavulánico (Kappa= 0´29, IC_{95%}: 0´26 – 0´33). La mejor concordancia, sin dejar de ser “moderada”, se obtiene con cotrimoxazol (Kappa= 0´46, IC_{95%}: 0´42 – 0´50).

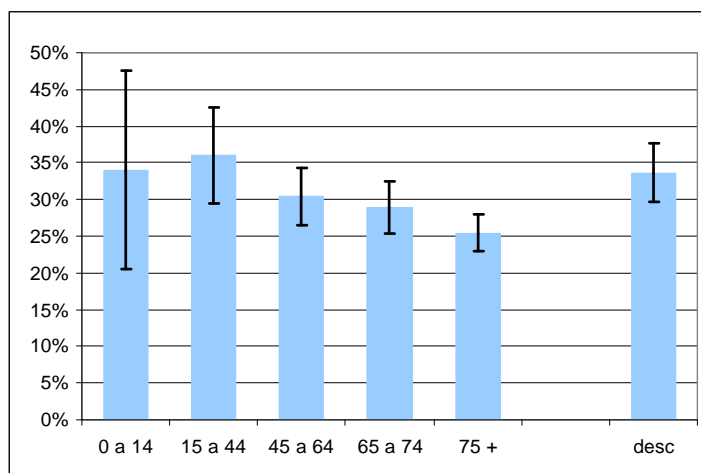
Figura 3-4. Porcentaje e IC_{95%} de no sensibilidad a ciprofloxacino en el bienio 2007/2008 en Galicia, por hospital.



Cotrimoxazol. No se dispone de datos sobre resistencia a cotrimoxazol en 228 aislamientos de *E. coli* (13 en 2007 y 215 en 2008), un 7% del total. Estos datos ausentes no están igualmente distribuidos por hospital: los de 2007 son de tres hospitales, y los de 2008 de cuatro, pero en ese año 43 son todos los aislamientos de un hospital y 161 el 51% de los de otro. Los datos que siguen hacen referencia a los 3.108 aislamientos de los que se dispone de información.

En el bienio estudiado, el 29% de los *E. coli* aislados eran no sensibles a cotrimoxazol (30% en 2007 y 29% en 2008), y sólo un 1% de ellos presenta sensibilidad intermedia. No hay diferencia por sexo en cuanto al porcentaje de no sensibilidad, que muestra una tendencia estadísticamente significativa a disminuir a medida que aumenta la edad, como se puede ver en la figura 3-5 (χ^2 tendencia lineal, $p= 0´012$).

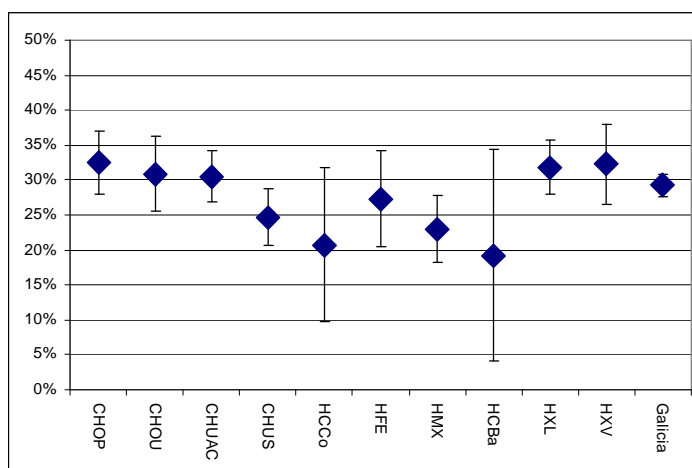
Figura 3-5. Porcentaje e IC_{95%} de no sensibilidad a cotrimoxazol en el bienio 2007/2008 en Galicia, por grupo de edad (“desc.” indica edad desconocida)



Por hospitales, hay una cierta variación en el porcentaje de no sensibilidad, que supone una desviación promedio de 4 puntos porcentuales respecto al valor para el conjunto de hospitales (ver la figura 3-6). Hay también una cierta variación intrahospitalaria en el porcentaje de no sensibilidad observada en 2007 y 2008, que en promedio (5 puntos porcentuales) supera la variación entre hospitales.

El 90% de las cepas no sensibles a cotrimoxazol eran también no sensibles a ampicilina, pero la diferencia de proporciones impone una concordancia baja ($Kappa= 0\text{'}36$, $IC_{95\%}: 0\text{'}33 - 0\text{'}39$). Como se dijo, existe una mejor concordancia con la no sensibilidad a ciprofloxacino, sin ser elevada

Figura 3-6. Porcentaje e $IC_{95\%}$ de no sensibilidad a cotrimoxazol en el bienio 2007/2008 en Galicia, por hospital.



No sensibilidad combinada. Se dispone de datos de sensibilidad para todos los antimicrobianos estudiados en 3.064 aislamientos de *E. coli* (92%). Como se adelantó, el 36% de ellos son sensibles a todos los antimicrobianos estudiados, y el resto muestran no sensibilidad a por lo menos uno de ellos. De las 128 variantes posibles (considerando sensibilidad y no sensibilidad), están presentes 55 (44%), aunque 4 dan cuenta del 51% de los aislamientos con alguna no sensibilidad, y 21 del 92%, que es el nivel a partir del cual todas las variantes suponen menos del 1% de los aislamientos con alguna no sensibilidad. En la tabla A-5 del anexo se muestran las variantes más comunes, con su frecuencia en el conjunto de aislamientos y en los aislamientos con alguna no sensibilidad.

Comentario. Para evaluar la posición relativa de Galicia se emplearon los datos del EARS-N de 2007 y 2008, que estudia las resistencias a aminopenicilinas, cefaloporinas de tercera

generación, fluoroquinolonas y aminoglucósidos, que aquí equivalen a ampicilina, cefotaxima, ciprofloxacino y gentamicina. Como en este estudio, las cepas del EARS-N fueron aisladas en muestras de LCR y sangre, y los resultados se interpretan, mayoritariamente, con los criterios del CLSI (72%). En el EARS-N en 2008 recibieron 51.341 aislamientos de *E. coli* de 33 países.

Tabla 3-2: Distribución de los aislados (en porcentaje) por su sensibilidad y no sensibilidad a diferentes antimicrobianos. Galicia, 2007/08. En todos los casos α hace referencia a aislamientos “sensibles” y β a “R+”, salvo con cefotaxima en que α hace referencia a “S+” y β a “R”

A	B	αA & βB	βA & αB	$\beta A/\beta B$	$\alpha A/\alpha B$
Ampicilina	Amoxicilina-clavulánico	---	38	20	42
Ampicilina	Cefotaxima	---	50	7	42
Ampicilina	Gentamicina	1'3	49	9	41
Ampicilina	Ciprofloxacino	3'7	33	25	39
Ampicilina	Cotrimoxazol	2'8	31	26	40
Ciprofloxacino	Amoxicilina-clavulánico	9	17	11	63
Ciprofloxacino	Cefotaxima	2	23	6	70
Ciprofloxacino	Gentamicina	4	22	6	68
Ciprofloxacino	Cotrimoxazol	11	11	18	60
Cotrimoxazol	Amoxicilina-clavulánico	9	19	11	62
Cotrimoxazol	Cefotaxima	4	26	3	67
Cotrimoxazol	Gentamicina	4	24	5	67
Amoxicilina-clavulánico	Cefotaxima	3	16	4	77
Amoxicilina-clavulánico	Gentamicina	6	16	4	74
Gentamicina	Cefotaxima	6	8	2	85
Gentamicina	Amikacina	0'5	9	0'3	90
Amikacina	Cefotaxima	7	0'4	0'3	92

Cefalosporinas de tercera generación. Aunque en 2008 eran 14 de los 33 países los que tenían proporciones de no sensibilidad inferior al 5%, en los últimos 4 años el porcentaje aumentó en 19 países. En España, lo hizo desde menos del 1% en 2001 al 9% de 2008, y en Portugal desde el 3% al 10% en el mismo período. En el bienio 2007/08, el porcentaje de no sensibilidad observado en Galicia (9%) es semejante a la de España (8%) y Portugal (10%).

Fluoroquinolonas. En Europa, la no sensibilidad a quinolonas aumentó considerablemente durante los últimos años. En 2008 sólo 4 países informaban de proporciones inferiores al 10% (Estonia, Finlandia, Irlanda e Islandia), mientras 10 superaron el 25% y 3 el 35%. Desde 2001, el porcentaje de no sensibilidad aumentó en España del 17 al 33%, y en Portugal del 18 al 29%. El porcentaje observado en Galicia durante el bienio 2007/08 (29%) es semejante a la de Portugal (29%) y España (31%) en el mismo período, de los mayores en el EARS-N.

Aminoglucósidos. En 2008, 16 países tenían una proporción de cepas no sensibles entre el 5 y el 10%, y seis inferior al 5%. Así y todo, el porcentaje en Europa aumentó en los últimos años. En concreto, en España pasó del 7% en 2001 al 11% en 2008, y en Portugal del 6 al 14%. En Galicia, el porcentaje del bienio 2007/08 (10%) es semejante a la de España (10%) y ligeramente inferior a la de Portugal (13%; z, $p < 0'001$).

NO SENSIBILIDAD	EARS	GAL	Diferencia
Todos sensibles	47'1	37'5	9'6
No sensibilidad única			0'0
aminopenicilinas	30'6	28'7	1'9
fluoroquinolonas	2'8	3'6	-0'8
aminoglucósidos	0'2	1'2	-1'0
No sensibilidad doble			0'0
aminopenicilinas + fluoroquinolonas	8'1	14'6	-6'5
aminopenicilinas + cefalosporinas 3ª	1'0	1'8	-0'8
aminopenicilina + aminoglucósidos	1'2	1'9	-0'7
fluoroquinolonas + aminoglucósidos	0'3	0'2	0'1
No sensibilidad triple			0'0
amimopen + fluoroq + aminogluc	3'0	4'1	-1'1
amimopen + fluoroq + cefalosp 3ª	2'3	4'3	-2'0
aminopen + aminogluc + cefalosp 3ª	0'3	0'3	0'0
No sensibilidad cuádruple	3'1	1'6	1'5
Total	100	99'8	0'2

No sensibilidad combinada. En la Tabla 3-3 se muestran las proporciones de no sensibilidad a diferentes combinaciones de antimicrobianos en Europa, durante 2008, y Galicia en el bienio 2007/08. Estos porcentajes se obtuvieron con las cepas empleadas para el análisis combinado del apartado anterior.

Como se ve en dicha tabla, las mayores discrepancias entre Europa y Galicia en valores absolutos son: a) Una mayor frecuencia (casi un 10% más) en Europa de cepas sensibles a todos los antimicrobianos estudiados; y b) una mayor frecuencia (un 6'5% más) en Galicia de cepas con no sensibilidad doble a ampicilina y fluoroquinolonas, que aumenta (un 2'0% más) si se le añaden las cepas con tripe no sensibilidad a ampicilina, fluoroquinolonas y cefalosporinas de 3ª generación. Nota: La discrepancia entre los valores de la tabla 3-4 y A-5 se deben a que en la primera se considera la sensibilidad a 6 antimicrobianos y en la última a sólo 4.

RECOMENDACIONES TERAPÉUTICAS

Debido a que la mayoría de las **infecciones urinarias** son producidas por *E.coli*, el tratamiento empírico en **cistitis no complicada** debe atender a los patrones de sensibilidad locales del mismo. El tratamiento empírico debe incluir una cefalosporina de 2ª (cefuroxima) o 3ª generación (cefixima, ceftibuteno, o cefditorén), 3-5 días o una fluorquinolona (levofloxacino o ciprofloxacino) oral, 3 días. Fosfomicina trometamol en dosis única. Nitrofurantoína, 7 días. No es necesario practicar un urocultivo de control después del tratamiento. No se recomienda tampoco el uso de amoxicilina-clavulánico, al menos entra las pautas de elección, ya que el uso de esta combinación antibiótica se asocian con una frecuencia de reinfecciones aparentemente superior a la empleada con el uso de cotrimoxazol o de fluorquinolonas. Ello se debe probablemente a la mayor actividad de amoxicilina-clavulánico sobre la flora anaerobia o microaerofílica de la vagina y el colon que, al desaparecer, facilita la persistencia de *E. coli*. Cada vez son más frecuentes en la comunidad cepas de *E.coli* productoras de BLEE debido a una serie de factores como son: hospitalización previa, tratamientos antibióticos previos, infección urinariria recurrente, edad avanzada,ésto nos deja pocas alternativas de tratamiento. Las infecciones por cepas productoras de BLEE podrían tratarse con un carbapenem (ertapenem) o con tigeciclina, y en el caso de cistitis con fosfomicina o con asociaciones de ácido clavulánico y una cefalosporina oral de tercera generación (ceftibuteno, cefixima, cefpodoxima, o cefditorén). Es importante resaltar que las cepas productoras de BLEE son a menudo resistentes a quinolonas, aminoglucósidos y cotrimoxazol .

En **enteritis** se recomiendan fluorquinolona (ciprofloxacino) o cotrimoxazol, durante 3 días. Hay que ser cautos en el caso de una enteritis causado por una cepa de *E. coli* enterohemorrágico, ya que aumenta el riesgo de aparición del síndrome hemolítico-urémico.

En **infección focal**, se recomiendan Cefalosporinas de 2ª (cefuroxima) o 3ª generación (cefotaxima,ceftriaxona), amoxicilina-clavulánico o aztreonam, (según gravedad y tipo de infección). La asociación de un beta-lactámico con un aminoglucósido suele mostrar sinergia y puede contemplarse la administración en el caso de infecciones graves por *E. coli*. La presencia de cepas productoras de BLEE en este tipo de infecciones se trataría con un carbapenem o tigeciclina

Apéndice

Aproximación al consumo de antibióticos en la comunidad en Galicia durante 2007 e 2008

[Boletín Epidemiolóxico de Galicia; vol XXIII, nº 1]

Para estudiar el consumo de antibióticos, la OMS recomienda emplear los “antibacterianos para uso sistémico”, y expresarlo en DHD: dosis diaria definida (DDD) por 1.000 habitantes y día. La DDD es el promedio asumido de la dosis diaria de mantenimiento para su indicación principal en adultos. La clasificación ATC/DDD, que tiene los antibióticos sistémicos agrupados en la rúbrica J01, proporciona la DDD para cada presentación farmacéutica de los distintos antibióticos, que es un valor fijo para cada una de ellas establecido por expertos. La DHD se calcula con la DDD y el número de envases vendidos de cada presentación, referidos a una población y un año determinados.

De todos modos, como la DHD infraestima el consumo cuando la duración del tratamiento es corta (por ejemplo, azitromicina respecto a otros antibióticos) y lo sobreestima cuando es larga (por ejemplo, amoxicilina-clavulánico), también tiene interés expresar el consumo como número de envases prescritos por población y tiempo; por ejemplo, en envases por mil habitantes al mes (EHM)¹⁰.

Así pues, para analizar el consumo en Galicia se calculó el número de DHD, y en algún caso de EHM, del grupo J01 ATC/DDD durante los años 2007 y 2008, tomando la población del Padrón Municipal de Habitantes de los años correspondientes. Los datos de recetas facturadas con cargo al Sistema Nacional de Salud (SNS) se obtuvieron de la Subdirección Xeral de Farmacia e Produtos Sanitarios (SXFPS) y, además, a través de la SXFPS se obtuvieron también datos de las principales distribuidoras farmacéuticas para el año 2007.

Resultados

Resultados globales. El consumo global de antibióticos del grupo J01 en Galicia durante el año 2007 fue 22'8 DHD, el mismo que en 2008, con datos de facturación del SNS. Con datos de las principales distribuidoras farmacéuticas, en 2007 el consumo fue de 25'1 DHD. (Como se dijo,

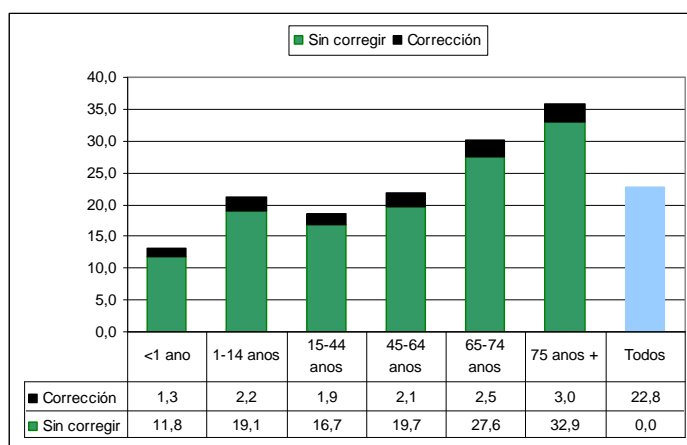
¹⁰ Lázaro-Bengoia E et al. Uso de antibióticos en España y marco regulador para su desarrollo clínico en la Unión Europea. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2010; 28(Supl 4): 10-6.

no se dispone de datos de distribuidoras para 2008.) La distribución mensual del consumo es muy similar en los dos años, con valores más elevados en invierno y más bajos en verano.

Resultados por edad, sexo y área geográfica. Existe un problema que impide conocer la verdadera DHD por edad y sexo en los años estudiados, y es la ausencia de estos datos para el 9% de las DDD. Sin ellos, las DHD calculadas serían una subestimación de las verdaderas, por lo que habrán de ser corregidos asumiendo una distribución de edad y sexo para las DDD que carecen de estos datos. La corrección más sencilla asume que estas DDD tienen la misma distribución de edad y sexo que las DDD en las que se conocen ambos. Sin embargo, no parece aconsejable ampliar esta corrección, porque las DDD en las que no se conocen ni sexo ni edad proceden de recetas de pensionista y de trabajadores activos con una distribución (39 y 61%, respectivamente) diferente a la observada en el conjunto de DDD (44 y 56%), hecho que sugiere una distribución de edad diferente entre ambos tipos de DDD. Por eso, se decidió corregir las DHD con las estimadas asumiendo que las DDD con edad y sexo desconocido tenían la misma distribución de edad, sexo y tipo de receta que las DDD con edad y sexo conocido.

Los valores corregidos para hombres y mujeres son, en 2007: 21'0 y 24'6 DHD, respectivamente; y en 2008: 20'9 y 24'6 DHD. Estos valores suponen, respecto a los valores observados, un aumento de 2'5 y 2'9 DHD en varones y mujeres para 2007, y de 2'0 y 2'3 DHD, respectivamente, para 2008. Los valores por edad, corregidos y sin corregir, para 2008 se muestran en la figura 1. Los de 2007 son muy semejantes, siendo las variaciones más notables las observadas en menores de 1 año (con 2'9 DHD más en 2008) y en los de 1-4 años (con 2'2 menos en 2008).

Figura 1. DHD corregida y sin corregir (ver el texto) por grupo de edad en Galicia durante 2008. Sólo recetas del SNS.

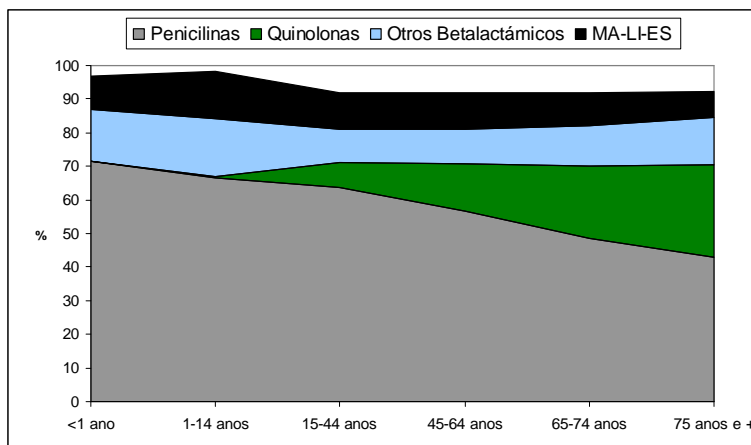


El problema de datos ausentes hace imposible corregir las DHD observadas en las distintas áreas geográficas, por lo que los datos no se muestran ya que sólo podrían inducir a error. En cuanto a los EHM, los valores globales de 2007 y 2008 fueron, respectivamente, 75'2 y 73'1.

Resultados por antibiótico. Como se observa en la tabla A-1, en el bienio estudiado los antibióticos de uso sistémico más consumidos fueron los del grupo terapéutico de las penicilinas, que en 2008 supusieron el 57% de las DHD totales, y en el grupo de edad donde se consumo es

proporcionalmente mayor, los menores de 1 años, superaron el 70% (ver la figura 2). A las penicilinas le siguen las quinolonas, que en 2008 supusieron el 14% de las DHD (el 27% en los de 75 y más años de edad, ver la figura 2), y las cefalosporinas, que supusieron un 12% en 2008. En la página web de la DXIXSP¹¹ hai un Documento anexo con datos ampliados (DADA) con más datos sobre el consumo por grupos terapéuticos en 2007 e 2008.

Figura 2. Frecuencia relativa (%) de las DDD de los cuatro grupos terapéuticos más consumidos en Galicia durante 2008 por grupo de edad. Sólo recetas de la S.S. (Nota: MA-LI-ES: macrólidos, lincosamidas y estreptograminas)



En la figura 2 muestra los grupos terapéuticos más relevantes por su consumo (DHD) en 2008, en cada uno de los grupos de edad considerados (los de 2007 son prácticamente iguales y por eso no se muestran). En ella se puede observar que el de las penicilinas es el grupo más consumido en todas las edades. Por otro lado, hay que señalar que los datos de la figura 2 no fueron corregidos, y con ello se asume que la ausencia del dato edad no depende de (no está asociada al) grupo terapéutico; es decir, pueden faltar más DDD de un grupo de edad que de otro, pero la ausencia no afecta a la frecuencia de los grupos terapéuticos en cada uno de ellos.

Como también se observa en la tabla 1, el principio activo más consumido es, a una gran distancia del resto, la amoxicilina-clavulánico, que en 2008 supuso el 45% de las DHD totales, y le sigue la amoxicilina. Juntas supusieron el 56% de la DHD de 2008. Los nueve principios activos que se muestran en la tabla son responsables del 87% de los DHD de 2008, y de los que no están incluidos ninguno llega a representar el 3% de las DHD de ese año. En la página web de la DXIXSP hai un DADA con más datos sobre el consumo por principios activos en 2007 e 2008.

Comentario

El consumo de antibióticos para uso sistémico en Galicia durante el año 2007 está subestimado en por lo menos un 9% cuando sólo se usan recetas del SNS. Ello se debe a que no contempla la

¹¹ www.galiaciasaude.es

dispensación por la medicina privada y la dispensación sin receta médica, práctica que se mantiene a pesar de su prohibición.

El consumo de antibióticos durante el año 2007 es prácticamente igual al del año 2008, con predominio en mujeres y en mayores de 65 años. Presenta estacionalidad, con consumo superior en épocas frías en relación a primavera/verano. Los antibióticos prescritos con mayor frecuencia fueron las penicilinas (amoxicilina con clavulánico y amoxicilina), con una diferencia considerable entre las dispensaciones, sobre todo en la amoxicilina con clavulánico. Aunque el consumo de tetraciclinas es bajo, medido con datos de las distribuidoras es bastante mayor que sólo con recetas con cargo al SNS.

Grupo terapéutico	2007	2008	Principio activo	2007	2008
Penicilinas. betalactámicos	12'7	12'9	Amoxicilina e inhibidor	10'0	10'2
Quinolonas	3'2	3'1	Amoxicilina	2'5	2'5
Otros betalactámicos. Cefalosporinas	2'8	2'7	Cefuroxima	1'7	1'6
Macrólidos' lincosamidas y estreptograminas	2'6	2'4	Azitromicina	1'4	1'3
Tetraciclinas	0'7	0'7	Ciprofloxacino	1'4	1'3
Sulfonamidas y trimetoprim	0'4	0'4	Claritromicina	0'9	0'8
Aminoglucósidos	0'1	0'0	Moxifloxacino	0'7	0'6
Otros	0'3	0'4	Levofloxacino	0'7	0'8
Combinaciones	0'2	0'2	Cefditoren	0'6	0'6

El consumo en Galicia se encuentra por encima del consumo en el conjunto España, que en 2007 alcanzó, con 19'8 DHD, el máximo del período 2000-2008, a lo largo del cual se mantuvo estable (el mínimo, 18'0 DHD, es de 2002). El consumo de antibióticos en Galicia durante 2007 y 2008, también se encuentra por encima del de España medido en EHM, tanto en 2007 como en 2008: 75'2 *versus* 70 y 73'1 *versus* 66'8.

Hay también diferencias con el conjunto de España en cuanto a la frecuencia relativa de principios activos. Si bien amoxicilina-clavulánico también es el más consumido en España durante 2008, sólo supone el 38% de las DHD y no el 45% como en Galicia. En cambio, la amoxicilina llega al 22%, doblando el valor de Galicia y acumulando las dos amoxicilinas el 60% de los DHD, cuatro puntos porcentuales por encima de Galicia. En el resto principios activos más consumidos no hay grandes diferencias¹².

De todos modos, por la importante incidencia que la edad tiene en el consumo de antibióticos y el envejecimiento relativo de la población gallega, la comparación de los datos de consumo no puede ser directa, y habrá de ser ajustada, pero no se dispone de las DHD por edad y sexo para

¹² Lázaro-Bengoa E et al. *Ibidem*.

España. Además de la diferente estructura etárea, otro factor que puede afectar la comparación de los datos de Galicia con los del conjunto de España es la importancia que en ambas tiene la receta financiada por el SNS en el consumo total de antibióticos. Un estudio,¹³ muestra que las ventas totales de antibióticos en España supusieron 26´3, 28´1 y 28´9 DHD en 2003, 2004 y 2005, años en los que las recetas del SNS suponían 18´0, 18´5 y 19´3 DHD, respectivamente. La diferencia observada, entre 8´5 y 12´6 DHD, subestima el consumo entre un 32 y un 44%, un valor muy superior al observado en Galicia en 2007 con los datos de las principales distribuidoras, un 9%.

Estos problemas se multiplican al extender la comparación a Europa. Sea como fuere, para 2006 la *European Surveillance of Antimicrobial Consumption* (ESAC) muestra, en su página web¹⁴, los datos de consumo de los diferentes países europeos agrupado en quintiles, y España se encuentra en el quintil medio (18´7-23´2 DHD).

¹³ Campos J et al. Surveillance of outpatient antibiotic consumption in Spain according to sales data and reimbursement data. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60: 698-701)

¹⁴ <http://app.esac.ua.ac.be/public/>

Anexo

Tabla A-1:

Aislamientos de *S. pneumoniae* por serotipo y sensibilidad a penicilina y eritromicina.

Tabla A-2:

No sensibilidad de *S. pneumoniae* por hospital y año, en porcentaje.

Tabla A-3:

Sensibilidad de *S. aureus* durante 2007 y 2008 por hospital, en porcentaje.

Tabla A-4:

Resistencia de *E. coli* por hospital y año, en porcentaje.

Tabla A-5:

Variantes más comunes de no sensibilidad de *E. coli* con sus frecuencias relativas (%) y frecuencias relativas acumuladas en el conjunto de los aislamientos (T) y en los aislamientos que presentan no sensibilidad a al menos uno de los antimicrobianos estudiados (N). Galicia, 2007/08..

Tabla A-1:

Número de aislamientos de *S. pneumoniae* por serotipo y sensibilidad a penicilina y eritromicina

Serotipos	Sensibilidad a penicilina				Sensibilidad a eritromicina			
	R	I	S	Todos	R	I	S	Todos
01			10	10			10	10
02			1	1			1	1
03		2	19	21	1		20	21
04			8	8			8	8
05			1	1			1	1
06 A		3	2	5	3		2	5
06 B	1	3	0	4	3		1	4
07 F			15	15			15	15
08			8	8	1		7	8
09 N			1	1			1	1
09 V		2	3	5	2		3	5
10 A			3	3			3	3
11			5	5	1		4	5
12F			3	3			3	3
14	2	3	3	8	2		6	8
15 A		1	1	2	2			2
15 B			1	1			1	1
16 F			1	1		1		1
17 F			1	1			1	1
18 C			4	4			4	4
19 A		3	8	11	7		3	10
19 F	1		2	3	3			3
20			1	1			1	1
22	1		2	3			3	3
23 A			3	3	2		1	3
23 B			1	1			1	1
23 F	1	2	3	6			6	6
24			1	1	1			1
28			1	1	1			1
31			1	1			1	1
33			2	2	2			2
35 B		2	1	3			3	3
37			1	1			1	1
38			3	3			3	3
Todos	6	21	120	147	31	1	114	146

Tabla A-2**No sensibilidad de *S. pneumoniae* por hospital y año, en porcentaje**

Hospital	2007	2008
Penicilina R		
CHOP	10	2
CHOU	0	0
CHUAC	3	8
CHUS	10	0
HCBa	25	13
HCCo	0	0
HFE	6	9
HMX	7	9
HXLU	4	2
HXV	10	0
Galicia	7	4
Cefotaxima R		
CHOP	0	0
CHOU	0	0
CHUAC	0	1
CHUS	0	4
HCBa	0	0
HCCo	0	0
HFE	0	0
HMX	0	0
HXLU	0	0
HXV	0	0
Galicia	0	1
Eritromicina R		
CHOP	15	23
CHOU	29	47
CHUAC	22	30
CHUS	28	28
HCBa	25	29
HCCo	25	43
HFE	11	23
HMX	21	9
HXLU	20	13
HXV	15	29
Galicia	20	25

Hospital	2007	2008
Penicilina I		
CHOP	13	19
CHOU	20	6
CHUAC	20	18
CHUS	3	6
HCBa	0	13
HCCo	0	0
HFE	17	18
HMX	14	9
HXLU	17	19
HXV	6	10
Galicia	12	14
Cefotaxima I		
CHOP	4	4
CHOU	0	0
CHUAC	5	7
CHUS	4	4
HCBa	0	0
HCCo	0	14
HFE	0	0
HMX	2	5
HXLU	4	2
HXV	4	0
Galicia	4	4
Levofloxacino R		
CHOP	4	0
CHOU	0	13
CHUAC	3	2
CHUS	2	0
HCBa	0	0
HCCo	0	0
HFE	0	0
HMX	2	5
HXLU	8	2
HXV	0	0
Galicia	3	2

Tabla A-3

Sensibilidad de *S. aureus* durante 2007 y 2008 conjuntamente, por hospital, en porcentaje

Hospital	resistente	intermedia	sensible
Oxacilina (MRSA)			
CHOP	20		80
CHOU	42		58
CHUAC	20		80
CHUS	22		78
HCCo	17		83
HFE	12		88
HMX	24		76
HCBa	57		43
HXLU	19		81
HXV	17		83
Galicia	22		78
Vancomicina			
CHOP	0		100
CHOU	0		100
CHUAC	0		100
CHUS	0		100
HCCo	0		100
HFE	0		100
HMX	0		100
HCBa	0		100
HXLU	0		100
HXV	0	2	98
Galicia	0	0'1	99'9
Gentamicina			
CHOP	3		97
CHOU	7	2	91
CHUAC	6	1	93
CHUS	2	1	97
HCBa	0	0	100
HCCo	0	0	100
HFE	14	2	84
HMX	5	0	95
HXLU	6	0	94
HXV	2	1	98
Galicia	4	1	95

Hospital	resistente	intermedia	sensible
Ciprofloxacino			
CHOP	0	0	0
CHOU	42	1	58
CHUAC	20	2	78
CHUS	24	2	74
HCBa	56	0	44
HCCo	4	13	83
HFE	20	0	80
HMX	27	3	70
HXLU	21	2	77
HXV	9	3	88
Galicia	23	2	75
Cotrimoxazol			
CHOP	0		100
CHOU	5		95
CHUAC	1		99
CHUS	0		100
HCBa	0		100
HCCo	0		100
HFE	0		100
HMX	2		98
HXLU	0		100
HXV	4		96
Galicia	1		99
Linezolid			
CHOP	0		100
CHOU	0		100
CHUAC	0		100
CHUS	0		100
HCCo	0		100
HFE	0		100
HMX	1		99
HCBa	0		100
HXLU	0		100
HXV	0		100
Galicia	0'08		99,92

Tabla A-4

Resistencia de *E. coli* por hospital y año, en porcentaje

Hospital	2007	2008	2007	2008	2007	2008
	Ampicilina		Amoxicilina/clavulánico		Cefotaxima (BLEE)	
CHOP	58	52	31	30	10	10
CHOU	60	62	26	31	6	10
CHUAC	56	61	25	25	6	9
CHUS	54	56	16	18	8	10
HCBa	71	65	17	42	14	14
HCCo	58	70	31	30	12	0
HFE	63	59	14	15	5	2
HMX	45	60	16	31	10	10
HXLU	57	60	19	20	9	9
HXV	59	58	15	18	6	7
Galicia	56	59	18	22	7	8
	Gentamicina		Amikacina		Ciprofloxacino	
CHOP	10	14	2	1	27	28
CHOU	10	9	0	2	32	39
CHUAC	11	9	1	0	30	28
CHUS	10	10	0	0	26	23
HCBa	16	8	0	0	0	35
HCCo	7	0	0	0	27	26
HFE	10	11	3	0	44	30
HMX	11	8	1	0	24	28
HXLU	9	9	1	1	28	30
HXV	6	7	1	1	29	28
Galicia	10	10	1	1	28	29
	Cotrimoxazol					
CHOP	34	31				
CHOU	26	35				
CHUAC	30	31				
CHUS	25	24				
HCBa	19	nr				
HCCo	19	22				
HFE	33	22				
HMX	21	25				
HXLU	36	28				
HXV	36	29				
Galicia	30	29				

Nota: Para todos los antibióticos se muestra el porcentaje de aislamientos resistentes (R), salvo para amoxicilina-clavulánico, que se muestra el de no sensibilidad (I+R).

Tabla A-5

Variantes más comunes de no sensibilidad de *E. coli* con sus frecuencias relativas (%) y frecuencias relativas acumuladas en el conjunto de los aislamientos (T) y en los aislamientos que presentan no sensibilidad a al menos uno de los antimicrobianos estudiados (N). Galicia, 2007/08.

Antimicrobiano	% T	% Ac (T)	% (N)	% Ac (N)
ninguno	36	36		
AM	16	52	24	24
AM-TS	6	58	10	34
AM-TS-CP	6	64	10	44
AM-AC	5	69	8	51
AM-TS-CP-AC	4	73	6	58
AM-CP	3	76	5	62
CP	2	78	4	66
AM-TS-AC	2	80	3	69
AM-TS-CP-GE	2	82	3	72
TS	1	83	2	74
AM-TS-CP-AC-CF	1	85	2	76
AM-AC-AK	1	86	2	78
TS-CP	1	87	2	80
GE	1	88	2	82

AM, ampicilina; TS, trimetropín-sulfametoxazol; CP, ciprofloxacino; AC, amoxicilina-clavulánico; GE, gentamicina; CF, cefotaxima, AK, amikacina.

Nota: Los porcentajes anteriores se calcularon con los aislamientos que cuentan con datos de sensibilidad para todos los antimicrobianos estudiados: 3.064 (92% del total).