

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

**AÑOS 2009 y 2010**



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

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

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

*Streptococcus pneumoniae*. M<sup>a</sup> Angeles Pallarés González. C.H. de Pontevedra.

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

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

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

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

## Índice

Glosario

Resumen

Introducción

Capítulo 1: Resistencia en *Streptococcus pneumoniae* en Galicia durante 2009 y 2010.  
*Introducción. Mecanismos de resistencia. Resultados. Consideraciones terapéuticas.*

Capítulo 2: Resistencia en *Staphylococcus aureus* en Galicia durante 2009 y 2010.  
*Introducción. Mecanismos de resistencia. Resultados. Consideraciones terapéuticas*

Capítulo 3: Resistencia en *Escherichia coli* en Galicia durante 2009.  
*Introducción. Mecanismos de resistencia. Resultados. Consideraciones terapéuticas*

Apéndice: Aproximación al consumo de antimicrobianos en la comunidad durante 2009 y 2010  
Anexos

## 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

**CHUO:** Complejo Hospitalario Universitario de Ourense

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

**CHUS:** Complejo Hospitalario Universitario de Santiago

**HCCo:** Hospital Comarcal da Costa

**HFE:** Hospital de Ferrol

**CHUVI:** Complejo Hospitalario Universitario de Vigo

**HCBa:** Hospital Comarcal do Barco

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

**HXV:** Hospital Xeral de Vigo

## RESUMEN

Este documento presenta los resultados del estudio sobre las resistencias a antimicrobianos en Galicia durante los años 2009 y 2010. Se estudiaron los episodios de enfermedad invasora debidos a *Streptococcus pneumoniae* y *Staphylococcus aureus* durante los años 2009 y 2010, y de *Escherichia coli* durante el año 2009. En el estudio participaron los laboratorios de microbiología de 10 hospitales del Sergas, que acogen a casi la totalidad de la población gallega. De los años 2009 y 2010 se estudiaron 635 aislamientos de *S. pneumoniae* y 1.511 de *S. aureus*, y del año 2009, 1.729 aislamientos de *E. coli*. Se analizaron las variables siguientes: año de aislamiento, centro de procedencia de los datos, grupo de edad, sexo, tipo de muestra, microorganismo, observaciones sobre el 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*, 1'8 para *S. aureus* y 1'1 para *E. coli*) es muy superior al índice de masculinidad de la población gallega (0'9).

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			
	<i>S. pneumoniae</i>	<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>	Población	<i>S. pneumoniae</i>	<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>	Población
0 a 4 años	7	3	2	4	1'8	1'1	3'1	1'1
5 a 14 años	3	1	0	8	1'6	2'7	Solo afectó a hombres (2/0)	1'0
15 a 44 años	19	9	8	40	1'7	3'0	0'1	1'0
45 a 64 años	24	25	20	26	2'1	2'6	1'5	0'9
65 a 74 años	15	22	23	10	2'5	2	1'7	0'8
75 años y más	32	40	46	12	1'3	1'3	1	0'6
Todos	100	100	100	100	1'7	1'8	1'1	0'9

Los antibióticos estudiados fueron los siguientes:

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

*S. aureus*: metilicina, vancomicina, gentamicina, ciprofloxacino, cotrimoxazol y linezolid.

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

Los criterios de puntos de corte empleados para *E. Coli* y *S. aureus*, fueron los de CLSI vigentes en ese momento.

En el año 2008 y promulgado por CLSI, cambiaron los criterios de sensibilidad de *Streptococcus pneumoniae* a penicilina, de modo que los diferentes puntos de corte, antiguos y nuevos, se muestran en la tabla R-2. En este documento el análisis de la sensibilidad de *S. pneumoniae* a penicilina se hizo en base a ambos puntos de corte.

Tabla R-2. Nuevos puntos de corte de sensibilidad de *S. pneumoniae* a penicilina. CLSI

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

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

Un resumen del resultado de las sensibilidades a los distintos antimicrobianos durante el período entre 2007 y 2010 se muestra en la tabla R-3.

Al comparar estos datos con los de la red *European Antimicrobial Resistance Surveillance Network* (EARS-N) de 2010, observamos que, en *S. pneumoniae*, el porcentaje de cepas no sensibles a penicilina en Galicia es muy inferior al conjunto de España, y similar al de otros países participantes; y el de no sensibles a eritromicina es similar al del conjunto de España y al de Portugal. Hay que destacar que en 2009/2010 se serotiparon 71 cepas (11%), de las que 51 correspondían a serotipos presentes en la vacuna antineumocócica conjugada 13-valente, y entre éstas, 17 de fueron no sensibles a penicilina. La diferencia entre sensibles y no sensibles en

relación con la vacuna 13-valente es estadísticamente significativa, 24% para las incluidas en la vacuna y 4% para las no incluidas ( $p < 0,001$ ).

Tabla R-3. Resumen en porcentaje, de las diferentes no sensibilidades (R+I) en relación a los períodos del estudio

<i>S. pneumoniae</i>	2007/2008	2009/2010
Penicilina*	18	19
Eritromicina	23	24
Levofloxacino	2	1
Cefotaxima	4	4
<i>E. coli</i>	2007/2008	2009
Ampicilina	58	59
Amoxicilina clavulánico	20	25
Gentamicina	10	11
Amikacina	1	2
Cefotaxima	9	10
Ciprofloxacino	29	32
Cotrimoxazol	29	31
<i>S. aureus</i>	2007/2008	2009/2010
Oxacilina	22	22
Ciprofloxacino	25	25
Cotrimoxazol	1	1
Gentamicina	5	6
Vancomicina (2 VISA)**	0,08	0
Linezolid	1	0

\*. Criterios antiguos CLSI \*\* . *S. aureus* con sensibilidad intermedia a vancomicina

El porcentaje de *S. aureus* resistente a meticilina en Galicia, 22%, fue el noveno más alto de los declarados al EARS-N. En cuanto a *E. coli*, la resistencia a ciprofloxacino es de las más elevadas de los países participantes, mientras la prevalencia de resistencia a cefotaxima está en valores medios. Las mayores discrepancias respecto a *E. coli* entre Europa y Galicia en valores absolutos son: a) una mayor frecuencia (un 8% más) en Europa de cepas sensibles a todos los antimicrobianos estudiados; y b) una mayor frecuencia (un 6% más) en Galicia de cepas con no sensibilidad doble a ampicilina y fluoroquinolonas, que aumenta (un 1'0% más) si se le añaden las cepas con triple no sensibilidad a ampicilina, fluoroquinolonas y cefalosporinas de 3ª generación.

## Resistencia a antimicrobianos en Galicia durante 2009 y 2010

### INTRODUCCIÓN

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

Como no hay un criterio normativo con el que evaluar la situación de las resistencias a antimicrobianos en una población y momento dados, ni fundado en consideraciones teóricas ni como expresión de un objetivo estratégico determinado, la única posibilidad de evaluar la situación que muestra los resultados de este estudio es compararla con la de otros lugares, y para ello se eligieron los informes del EARS-N referidos al mismo período de estudio, el informe del año 2010. 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 del conjunto de la población gallega. Por eso, la mayor parte de la información que incluye el informe está referida a Galicia, si bien dispone de anexos con resultados tabulados por hospital, a los que no se hace referencia explícita en el texto por no dificultar su lectura.

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

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



Las pruebas estadísticas se realizaron con Epidat 3.1. y 4.0, ambos pueden descargarse de la página web de la DXIXSP. Las pruebas de significación no se emplearon para examinar hipótesis planteadas de antemano, si no para identificar situaciones que puedan merecer ulterior investigación, en tanto que sugieren un comportamiento que va más allá de la fluctuación aleatoria. Para mostrar ésta, especialmente cuando se hace referencia a conjuntos de pocos aislamientos, se emplean intervalos de confianza al 95% (IC<sub>95%</sub>), y la presencia simultánea de resistencias se trató como un problema de concordancia, medida con Kappa, que se interpretó según los criterios de Altman<sup>1</sup>, que se reproducen en la tabla I-1.

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

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

---

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

## Capítulo 1

### Resistencia en *Streptococcus pneumoniae* en Galicia durante 2009 y 2010

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

*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 un problema de salud pública, pudiendo ocasionar cuadros graves o fulminantes de enfermedad invasiva como **Neumonía, Meningitis o Bacteriemia**. Estas infecciones son más frecuentes en la **edades extremas de la vida** (menores de 2 años, 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**.

En la actualidad la vacuna antineumocócica polisacárida (PPV) 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, PCV-7 (4, 6B, 9v, 14, 18C, 19F, 23F) modificó en los últimos años la epidemiología de la enfermedad invasiva y redujo su morbimortalidad no sólo entre la población infantil vacunada, sino también en el resto de niños y adultos no vacunados, (debido a un efecto inmunógeno indirecto y cruzado). En este sentido con el comienzo de la incorporación de la vacuna conjugada PCV-13 en nuestra comunidad autónoma, con seis serotipos adicionales (1, 3, 5, 6A, 7F, 19A), se prevé una disminución de la enfermedad invasiva, desplazando a las infecciones causadas por serotipos no incluidos en la vacuna y control de las cepas multirresistentes.

## MECANISMOS DE RESISTENCIA

**Resistencia a  $\beta$ -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.

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 los sensibles, resistencia en mayor o menor grado al resto de antibióticos betalactámicos y a otros grupos de antibióticos como eritromicina, cloranfenicol o cotrimoxazol.

En España, el porcentaje de cepas con sensibilidad disminuida a cefalosporinas de tercera generación procedentes de infecciones invasivas se aproxima al 20%, mayoritariamente con resistencia intermedia.

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

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

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

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

azitromicina), y sensibilidad a los compuestos de 16 átomos (josamicina y midecamicina), lincosamidas (clindamicina) y estreptogramina B.

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

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

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

## 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 o difusión en placa o MicroStrep de Siemens. Para la interpretación de los resultados se siguieron los criterios de CLSI vigentes en ese momento, excepto los de la penicilina, en donde se emplearon los criterios anteriores y posteriores al año 2009 con el fin de compararlos con los resultados del informe previo y con los datos del EARS-N.

Durante los años 2009 y 2010 se aisló *S. pneumoniae* en 635 episodios, de los cuales 332 ocurrieron en 2009 y 303 en 2010. 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. Destaca el hecho de los pocos aislamientos analizados referentes al Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, que se justifica porque no fueron enviados todos los aislamientos. No se dispone de los datos de edad y sexo para 90 casos, todos los de un hospital. Las muestras son de LCR (44) y sangre (591).

Tabla 1-1. *S. pneumoniae* por hospital y grupo de edad en 2009 y 2010; e índice de masculinidad en el bienio 2009 y 2010 (IM). Comparación con datos previos.

HOSPITAL	2007	2008	2009	2010	GRUPO DE EDAD	2009	2010	IM
CHOP	55	49	54	34	0 a 4 años	18	27	1,8
CHUO	11	17	21	20	5 a 14 años	7	9	1,6
CHUAC	75	94	68	67	15 a 44 años	61	61	1,7
CHUS	61	32	62	61	45 a 64 años	83	69	2,1
HCBa	4	8		4	65 a 74 años	55	43	2,5
HCCo	5	7	11	14	75 y más	108	94	1,3
HFE	18	22	22	13	Desconocida			
CHUVI	91	64	39	39				
HULA	46	54	55	51				
<b>Total</b>	<b>366</b>	<b>347</b>	<b>332</b>	<b>303</b>	<b>Total</b>	<b>332</b>	<b>303</b>	<b>1,7</b>

**Beta-lactámicos: penicilina.** Los resultados que se muestran a continuación hacen referencia a 630 aislamientos, 329 en 2009 y 301 en 2010. Las muestras son LCR en 43 casos y sangre en 587 casos.

Según los criterios de interpretación de las sensibilidades de *S. pneumoniae* previos a 2008 (CLSI), en el año 2009 el 21% de los aislados eran no sensibles a penicilina y en 2010, el 18%. El porcentaje de no sensibilidad total (R+I), durante el bienio 2009/2010, fue del 19%.

En el bienio 2009/2010, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la no sensibilidad ni por el tipo de la muestra (sangre o LCR), ni por edad ni por el sexo, aunque la no sensibilidad es ligeramente superior en mujeres. Por hospitales, no se observaron cambios estadísticamente significativos en la frecuencia de no sensibilidad entre 2007/2008 y 2009/2010, aunque en el hospital Arquitecto Marcide de Ferrol hubo un descenso de resistencias en el bienio 2009/2010 (tabla 1-2).

Con los criterios nuevos, CLSI 2008, el porcentaje de cepas con no sensibilidad a penicilina (I+R) fue del 4% en 2009 y del 2% en 2010. Con ellos, la diferencia en la no sensibilidad por sexo y edad no fue estadísticamente significativa; sí lo fue, en cambio, por origen de las muestras, de modo que en LCR la proporción fue del 21%, mientras que para sangre fue del 1'5%, ( $p < 0,0000$ ). Respecto a los hospitales, no se observan diferencias significativas al comparar los dos bienios.

Tabla 1-2. Porcentaje de resistencia de *S. pneumoniae* a penicilina en el período 2007/2010, criterios antiguos CLSI por hospital

Penicilina I+R, criterios antiguos	2007	2008	2009	2010
CHOP	23	25	11	21
CHUO	20	6	29	25
CHUAC	23	26	21	20
CHUS	13	6	17	8
HCCo	67	43	45	43
HFE	23	27	5	15
CHUVI	9	9	31	21
HCBa	0	14		
HULA	21	21	25	16
TOT	18	18	21	18

Se dispone de información sobre el serotipo en 70 (11%) de los aislamientos. Comprende 21 serotipos diferentes (ver anexo 2), de los cuales el 71% pertenecen a serotipos incluidos en la vacuna 13-valente. El 38% de los aislamientos serotipados presentan un patrón de no sensibilidad a penicilina y corresponden a 6 serotipos. La no sensibilidad es más elevada en las cepas con serotipos incluidos en la vacuna 13 valente (24% *versus* 4%), y esta diferencia es estadísticamente significativa ( $\chi^2$ ,  $p=0,001$ ).

Con los nuevos criterios de interpretación de la sensibilidad, el 11% de los aislamientos serotipados fueron no sensibles. Corresponden a tres serotipos incluidos en la vacuna 13-valente (14, 19A y 7F) y a uno no incluido (29). La proporción de no sensibilidad en serotipos incluidos en la vacuna 13 valente (24%) es estadísticamente diferente de la observada en los serotipos no incluidos en dicha vacuna (4%).

**Beta-lactámicos: cefotaxima.** Los resultados que se muestran a continuación hacen referencia a 620 aislamientos.

En el bienio 2009/10, el 0,8% de los *S. pneumoniae* fueron resistentes y 3% se catalogaron como con sensibilidad intermedia. No se aprecia ninguna asociación entre la no sensibilidad y el año, el sexo (figura 1-3), la edad y el tipo de muestra (sangre o LCR). La mayor proporción de aislamientos con sensibilidad intermedia corresponde al CHUVI y su diferencia con el resto de hospitales es estadísticamente significativa ( $\chi^2$ ,  $p<0,01$ ) (figura 1-4).

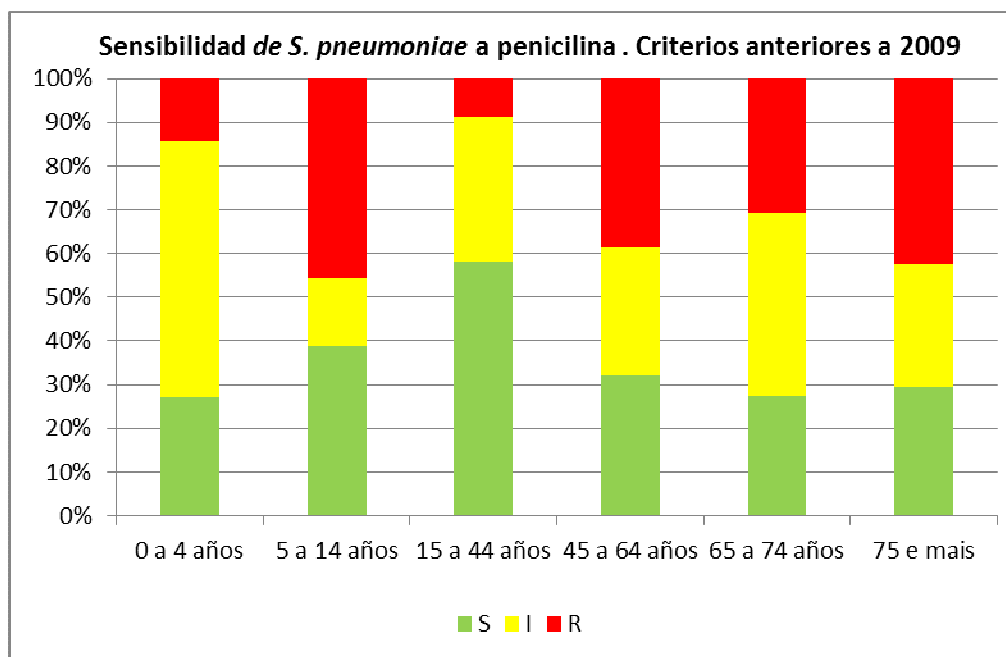


Figura 1-1 Sensibilidad de *S. pneumoniae* a penicilina en el bienio 2009/2010 en Galicia por grupo de edad según los criterios CLSI anteriores a 2009

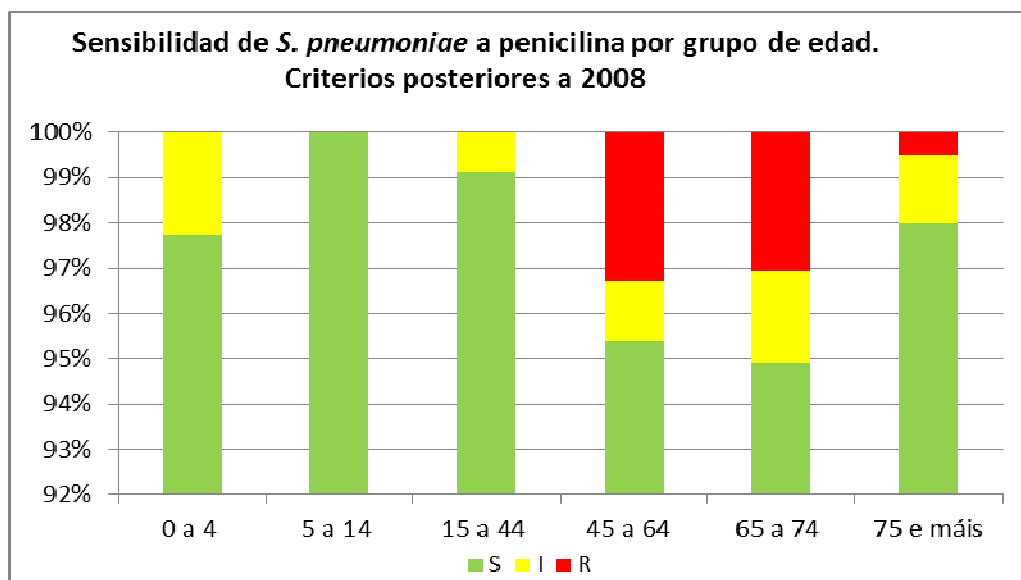


Figura 1-2 Sensibilidad de *S. pneumoniae* a penicilina en el bienio 2009/2010 en Galicia por grupo de edad según los criterios CLSI posteriores a 2008

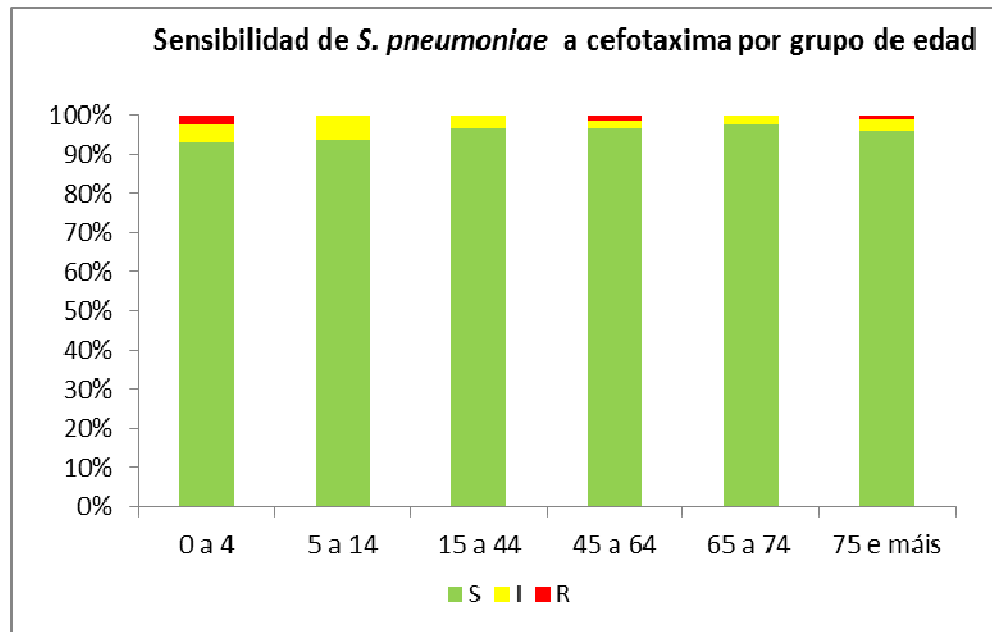


Figura 1-3. Sensibilidad de *S. pneumoniae* a a cefotaxima en el bienio 2009/2010 por grupo de edad

Constan datos de serotipado en 68 aislamientos con información sobre resistencia a cefotaxima. Ninguna de ellos era resistente y 8 (12%) tenían sensibilidad intermedia. Estos últimos pertenecen a los serotipos 14, 19A y 29. Los dos primeros están incluidos en la vacuna 13-valente.

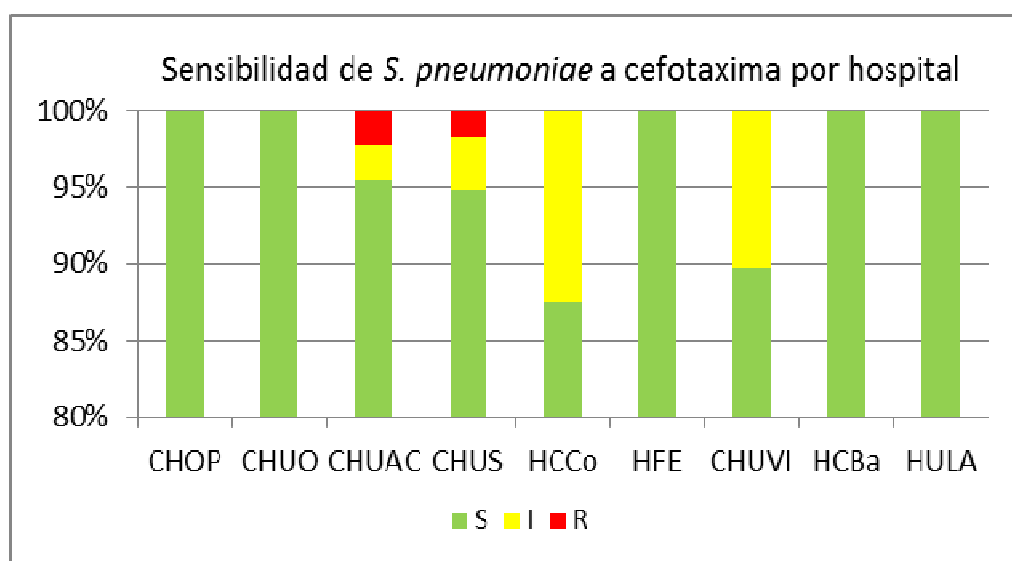


Figura 1-4. Sensibilidad de *S. pneumoniae* a cefotaxima por hospital en el bienio 2009/2010



**Macrólidos: eritromicina.** Los resultados que se muestran a continuación hacen referencia a 625 aislamientos.

En el bienio 2009/2010, el 24% de los neumococos eran resistentes a la eritromicina (23% en 2009 y 25% en 2010). No se observan diferencias en la no sensibilidad en cuanto al sexo del paciente, y la menor frecuencia de cepas no sensibles observada en el grupo de edad de 5 a 14 años, (19%, ver la figura 1-5) no supone una diferencia estadísticamente significativa respecto a la frecuencia observada en el resto de grupos de edad tomados conjuntamente ( $\chi^2$ ,  $p=0,8$ ). Tampoco se observaron diferencias por el origen de la muestra (sangre o LCR), ni por hospital (figura 1-6).

Se conoce el serotipo de 70 cepas. Pertenecen a 21 serotipos y el 23% son no sensibles a eritromicina. Los serotipos con mayor no sensibilidad son el 14 (19%) y el 19A (44%), ambos incluidos en la vacuna 13-valente. Comparada con el resto de serotipos, la no sensibilidad del 19A es estadísticamente significativa ( $\chi^2$ ,  $p=0,03$ ).

**Quinolonas: levofloxacino.** Se dispone de datos de sensibilidad de *S. pneumoniae* a levofloxacino en 627 aislados. Sólo 2 (0,6%) de los aislamientos del bienio 2009/10 fueron resistentes, ambos en el año 2009. Además, 4 presentaron sensibilidad intermedia. Las cepas no sensibles durante el bienio 2009/2010 fueron 1,6%. No hay diferencia en el porcentaje de cepas no sensibles ni por sexo ni por origen de la muestra (sangre o LCR) ni por hospital ni por grupo de edad.

Se conoce el serotipo de una cepa resistente, el 11A, que no está incluido en la vacuna 13 valente.

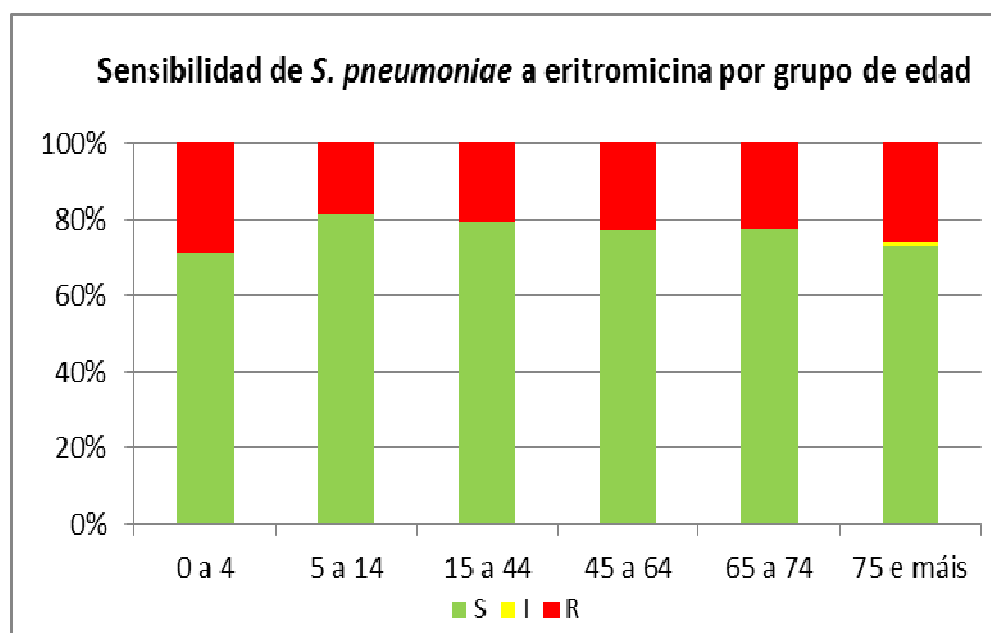


Figura 1-5. Sensibilidad de *S. pneumoniae* a eritromicina en el bien 2009/2010, por grupo de edad

**No sensibilidad doble a penicilina y eritromicina.** El porcentaje de cepas con no sensibilidad dual a penicilina y eritromicina según los criterios de CLSI anteriores al 2008 fue del 4,5%. La asociación entre la no sensibilidad a penicilina y a eritromicina es significativa ( $p < 0,0001$ ), pero la concordancia es débil ( $Kappa = 0,21$ ,  $IC_{95\%}: 0,13-0,29$ ). Las posibles combinaciones de no sensibilidad a penicilina y eritromicina se muestra en la tabla 1-3.

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

		Eritromicina		Total
		I+R	S	
Penicilina	I+R	28	15	43
	S	119	459	578

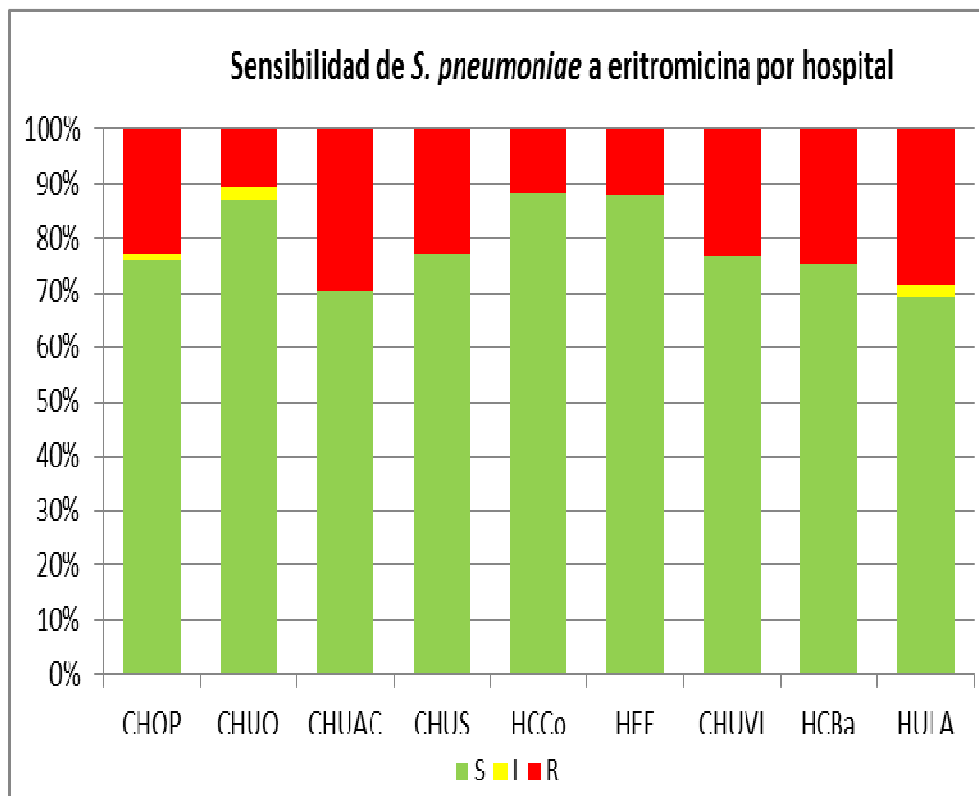


Figura 1-6 Sensibilidad de *S. pneumoniae* a eritromicina en el bienio 2009/2010, por hospital.

Al analizar la no sensibilidad dual de penicilina con eritromicina según los nuevos puntos de corte para interpretación de sensibilidad del CLSI, el porcentaje de no sensibilidad conjunta es del 2,6%. En este caso la asociación no es estadísticamente significativa ( $\chi^2$  p=0,15), y la concordancia pobre (kappa=0,01).

**Comentario.** Para evaluar la posición relativa de la resistencia a penicilina y eritromicina en Galicia durante el bienio 2009/2010, se emplearon los datos del primer estudio SOGAMIC de resistencias a antimicrobianos en Galicia y los datos del EARS-N entre 2007 y 2010, según consta en el informe del año 2010. Para la comparación con los datos del EARS-N en el período 2007 a 2009 se emplearon los criterios antiguos de interpretación de sensibilidad del CLSI. Como en este

estudio, las cepas del EARS-N fueron aisladas en muestras de LCR y sangre, y los resultados durante el año 2010 se interpretaron, mayoritariamente, con los criterios del CLSI (66%).

**Beta-lactámicos: penicilina.** En 2010, el 9,27% de los 11.389 aislamientos enviados al EARS-N por 27 países fueron no sensibles a penicilina. Son numerosos los países europeos que en 2010 tienen la no sensibilidad inferior al 10% (12 países) e incluso al 5% (10 países).

En la tabla 1-4 se muestran los datos del EARS-N donde figura la evolución de aislamientos no sensibles a penicilina en el período 2007 a 2010 en Galicia, España y Portugal. Cabe destacar que en Galicia, las resistencias se mantienen con una proporción estable y esto no ocurre en los datos globales de España donde la proporción de aislamientos no sensibles parece ser creciente.

Tabla 1-4. Porcentaje de *S. pneumoniae* no sensible a penicilina (I+R) por año y país. Datos del EARS-N 2010

Penicilina	2007	2008	2009	2010
Galicia	19 (IC 95% 15-24%)	18 (IC 95% 14-23%)	21 (IC 95% 16-25%)	18 (IC 95% 14-23%)
España	22 (IC 95% 20-25%)	23 (IC 95% 20-26%)	22 (IC 95% 19-25%)	30 (IC 95% 27-33%)
Portugal	16 (IC 95% 12-22%)	18 (IC 95% 13-23%)	18 (IC 95% 13-24%)	15 (IC 95% 10-21%)

**Macrólidos: eritromicina.** Durante el año 2010 se recibieron en el EARS-N 11.439 aislamientos de *S. pneumoniae*, de los cuales el 15,5% fueron no sensibles a macrólidos. La no sensibilidad de *S. pneumoniae* a la eritromicina en Europa es muy variable, de modo que en algunos países como Estonia, Chequia, Dinamarca, Lituania, Noruega, Suecia y Reino Unido es menor al 5%. Por el contrario existen países en la que es superior al 25%, Bulgaria, Chipre (54,5%), Finlandia, Francia, Italia, Polonia Rumania y España.

En la tabla 1-5 se muestra la evolución de no sensibilidad a eritromicina en Galicia España y Portugal de 2007 a 2010. Podemos observar que los datos correspondientes a Galicia son en general semejantes a los del bienio anterior y se encuentran dentro del rango de variabilidad muestral de los notificados por el EARS-N durante el año 2010 para el conjunto de España y Portugal.

Tabla 1-5. Porcentaje de cepas no sensibles a macrólidos en España, Galicia y Portugal en el período 2007 a 2010

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

**No sensibilidad dual penicilina y eritromicina** Durante el año 2010, según datos aportados al EARS-N, la no sensibilidad dual frente a eritromicina y penicilina alcanzaba valores muy variables. En España, esta no sensibilidad es del 17,2% (IC 95%,15-20) y fue en aumento, al igual que en Irlanda. Esto no ocurrió en Portugal, con una no sensibilidad del 10,3% (IC95%, 6-16). Como se comentó anteriormente, en Galicia la no sensibilidad doble a penicilina y eritromicina es del 4,5% y su asociación es significativa, aunque su concordancia es pobre.

**Quinolonas: levofloxacino.** Los dos casos con resistencia se localizan en el Hospital da Costa, en Burela, ambos se aislaron en el año 2009 con un intervalo de tiempo de aislamiento entre ellos de 3 meses. Estos casos podrían estar relacionados, pero no se dispone de datos para confirmarlo.

## RECOMENDACIONES TERAPÉUTICAS

En el momento actual, la penicilina sigue siendo el tratamiento de elección de las infecciones neumocócicas debido su excelente actividad bactericida.

La mayoría de las **infecciones respiratorias leves o moderadas, infecciones otorrinolaringológicas de la comunidad**, donde el neumococo es el agente etiológico implicado, se podrían tratar con amoxicilina vía oral a dosis altas (2g/8h o 80-100 mg/kg/día). En aquellos pacientes en los que no se pueda descartar una infección por *H. influenzae* o *M. catarrhalis*, productoras de betalactamasas, habría que utilizar amoxicilina-ac.clavulánico. 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 de 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 mantiene como primera opción dosis elevadas de cefalosporinas (ceftriaxona (100 mg/Kg/día) o cefotaxima (225-300 mg/Kg/día) por vía endovenosa asociadas a vancomicina (60 mg/Kg/día) hasta disponer del antibiograma. En caso de pacientes con alergia a la penicilina se puede emplear vancomicina más rifampicina.

El tratamiento debe ajustarse en función de la sensibilidad del *S.pneumoniae* aislado, modificando la dosis de betalactámico si el aislamiento es sensible o cambiando de antibiótico si la resistencia así lo aconseja.

## Capítulo 2

### Resistencia en *Staphylococcus aureus* en Galicia durante 2009 y 2010

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

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 a glicopéptidos.

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

**Macrólidos y lincosamidas.** La resistencia a macrólidos (eritromicina, claritromicina, azitromicina), lincosamidas (clindamicina y lincomicina) y estreptogramina B se debe generalmente a la producción de metilasas codificadas por los genes *erm*. Este fenotipo se denomina MLS<sub>B</sub>, 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 éstos está condicionado por el transporte activo del antibiótico desde el citoplasma al espacio extracelular codificado por genes *tetA (K)* y *tetA (L)*. El segundo es debido a la protección ribosomal *tetA (M)* inhibiendo la unión del antibiótico al mismo.

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Lipopéptidos.** Dentro de este grupo de antibióticos, la daptomicina, es la molécula actualmente introducida en clínica. Su mecanismo de acción se relaciona con la despolarización de la membrana celular con el consiguiente desequilibrio iónico. La resistencia a este antibiótico es multifactorial, desde cepas con resistencia disminuida a 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 2009 y 2010 se aislaron *S. aureus* en 1.511 episodios, de los cuales ocurrieron 712 en 2009 y 799 en 2010. 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 34 aislamientos, 18 en el año 2009, todos correspondientes al HCBa. Y 14 en el 2010, 12 correspondientes al HCBa y dos al CHUS. Las muestras son de LCR (11) y sangre (1.470). En 30 aislamientos no consta el origen de la muestra, todos correspondientes al mismo hospital.

Tabla 2-1. *S. aureus* por hospital y grupo de edad en los años 2007 a 2010 e índice de masculinidad en el bienio (I/M)

HOSPITAL	2007	2008	2009	2010	Edad	2009	2010	IM
CHOP	107	98	90	98	0 a 4 años	14	28	1,1
CHUO	57	62	112	68	5 a 14 años	11	11	2,7
CHUAC	130	110	97	133	15 a 44 años	67	70	3
CHUS	153	161	159	155	45 a 64 años	170	203	2,6
HCBa	14	14	18	12	65 a 74 años	164	168	2
HCCo	13	11	11	11	75 años y más	286	317	1,3
HFE	15	34	27	31	Desconocida		2	
CHUVI	120	154	75	158				
HULA	118	112	123	133				
<b>Total</b>	<b>727</b>	<b>756</b>	<b>712</b>	<b>799</b>	<b>Total</b>	<b>712</b>	<b>799</b>	<b>1,8</b>

**Beta-lactámicos: meticilina.** De los 1.511 aislamientos de *S. aureus* no consta el dato de sensibilidad a meticilina en 4 casos, por lo que los resultados que se muestran a continuación hacen referencia a 1.507 aislamientos.

En 2009 el porcentaje de aislamientos resistentes a meticilina (SAMR) fue del 20% y en 2010 del 24%. No se observó diferencia en el porcentaje de SAMR entre hombres y mujeres, ni por origen de la muestra, pero sí por grupos de edad (ver la figura 2-1), con mayor resistencia a medida que

aumenta la edad. Destaca la falta de resistencia en el grupo de edad de 5 a 14 años, y si comparamos este dato con el total de los aislamientos resistentes esta diferencia es estadísticamente significativa ( $\chi^2$ ,  $p= 0,008$ ). De todos modos, las diferencias más importantes se encuentran entre hospitales (ver la figura 2-2); en concreto, el HCBa con un 57% de los aislamientos de *S. aureus* resistentes a meticilina (SAMR) y la diferencia con el resto de hospitales es estadísticamente significativa ( $\chi^2$ ,  $p< 0,001$ ). En este hospital solo se aislaron *S. aureus* resistentes en los mayores de 45 años, y el 80% tenían más de 80 años. También destaca la baja proporción de aislamientos de SAMR en el Hospital Arquitecto Marcide de Ferrol, y esta diferencia es significativa ( $\chi^2$ ,  $p<0,05$ ) respecto al total de resistencias.

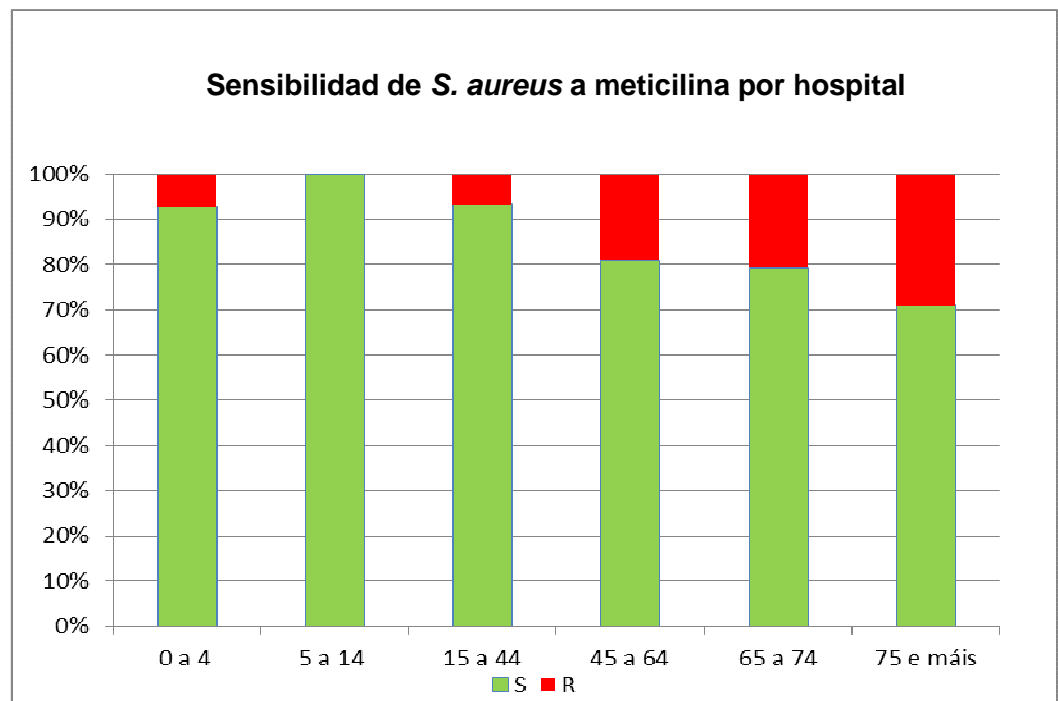


Figura 2-1. Sensibilidad de *S. aureus* a meticilina (SAMR) en el bienio 2009/2010 en Galicia, por grupo de edad

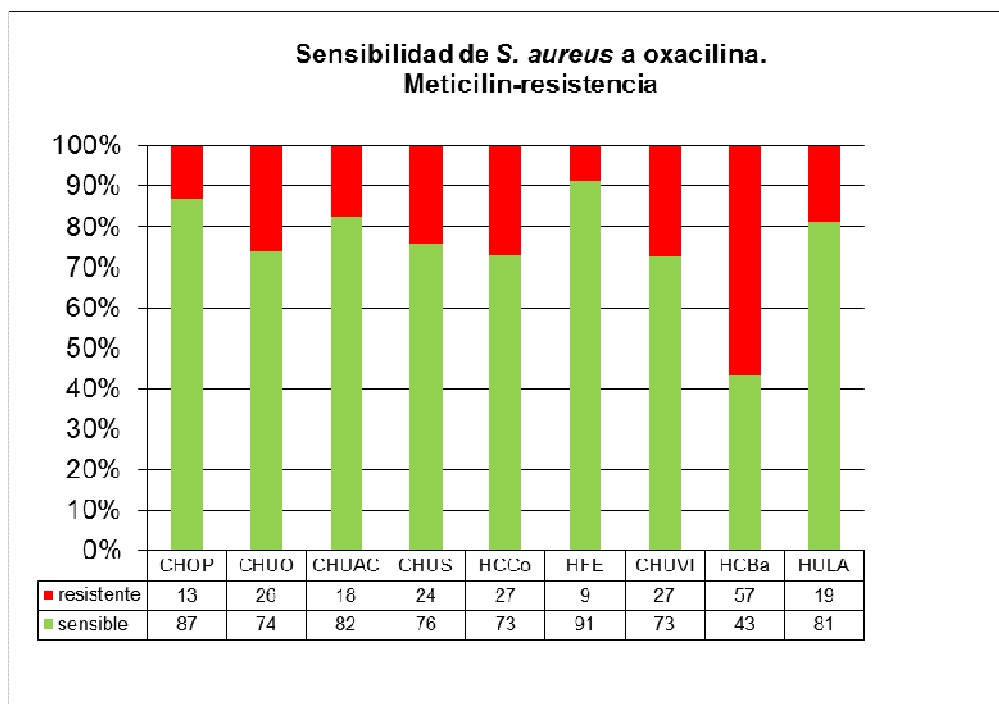


Figura 2-2. Sensibilidad de *S. aureus* a metilina (SAMR) en el bienio 2009/2010 en Galicia, por hospital

**Glucopéptidos: vancomicina.** Se dispone de datos sobre sensibilidad a vancomicina en los 1.511 aislamientos de *S. aureus*, y todos fueron sensibles.

**Aminoglucósidos: gentamicina.** De 7 aislamientos de *S. aureus*, 4 en 2009 y 3 en 2010, no se dispone de datos sobre resistencia a gentamicina. Por tanto, los datos que se muestran a continuación hacen referencia a los aislamientos restantes.

De los *S. aureus* notificados, el 4% en 2009 y el 5% en 2010 eran resistentes a gentamicina, y el 1% presentaba sensibilidad intermedia. No se observan diferencias por grupo de edad, ni origen de la muestra. En relación a los hospitales, en el HCCo y en el HCBa no existen aislamientos resistentes, aunque en este último hubo un 4% de aislamientos con sensibilidad intermedia.

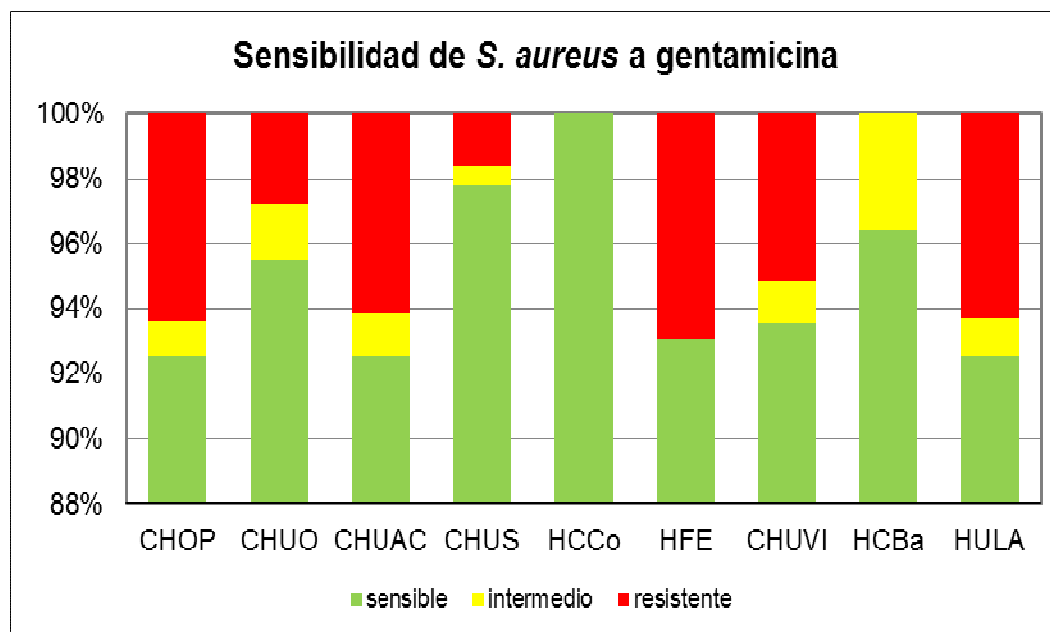


Figura 2-3. Sensibilidad de *S. aureus* a gentamicina en el bienio 2009/2010 en Galicia, por hospital.

**4. Quinolonas: ciprofloxacino.** No hay datos sobre la sensibilidad a ciprofloxacino en 356 de los *S. aureus* aislados (24%), 126 en 2009 y 230 en 2010, en el que el 63% corresponden a todos los aislamientos del CHUS. Por tanto, los datos que se muestran a continuación hacen referencia a 1.155 aislamientos.

El porcentaje de aislamientos no sensibles a ciprofloxacino, casi idéntico en 2009 y 2010, alcanzó el 25% en el bienio, con un 23% de cepas resistentes y un 2% con sensibilidad intermedia. No hay diferencias entre sexos, ni origen de la muestra. Se observó una tendencia al aumento de la no sensibilidad a medida que lo hace la edad (ver la figura 2-4), de tal modo que el 93,8% de los aislamientos resistentes se encontraban entre los grupos de edad de entre 45 a 64 años en adelante.

Los porcentajes de no sensibilidad muestran un grado importante de variabilidad entre hospitales (ver la figura 2-4). En el HCBa se observa un 70% de resistencias a ciprofloxacino, si bien este dato no es estable debido a escaso número de aislamientos notificados ( $n=8$ ), aunque comparada con el resto de hospitales la diferencia es significativa ( $\chi^2$ ,  $p=0,001$ ). En el CHUVI y en el CHUAC también se observa un exceso de resistencia estadísticamente significativo en relación al resto de hospitales ( $\chi^2$ ,  $p<0,5$ ).

**Cotrimoxazol.** No hay datos de resistencia a cotrimoxazol en 94 aislamientos de *S. aureus*, 3 en 2009 y 91 en 2010. De los restantes, en 2009 no hubo ninguno resistente y en 2010, solo el 1% fueron resistentes. No se asocia la resistencia ni con el sexo, ni con el origen de la muestra, ni con la edad, ni con el hospital. Se dispone de 1.409 aislamientos notificados con datos de sensibilidad

a cotrimoxazol y a oxacilina conjuntamente. De estos, el 0,3%, (IC 95%: 0,7-9), eran resistentes a ambos fármacos, y la concordancia de esta asociación es muy pobre ( $\kappa=0,01$ ), debido a la baja no sensibilidad de cotrimoxazol.

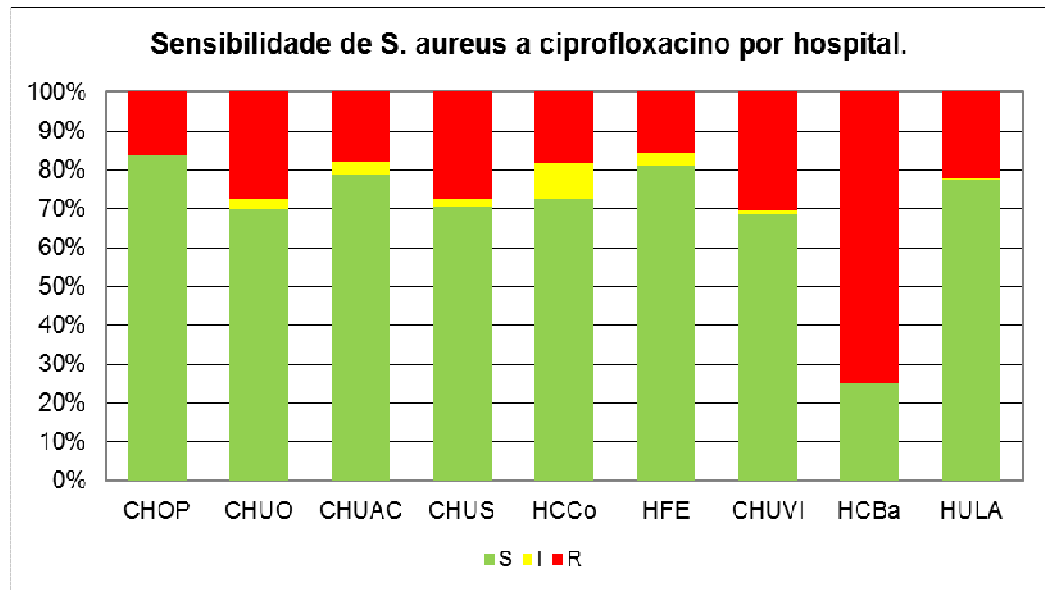


Figura 2-4. Sensibilidad de *S. aureus* a ciprofloxacino en el bienio 2009/2010 en Galicia, por hospital

**Linezolid.** De los 1.275 aislamientos de *S. aureus* con información de datos sobre linezolid, no hubo ningún aislamiento no sensible.

**No sensibilidad doble a meticilina y gentamicina.** Hay datos de sensibilidad a meticilina y gentamicina en 1.501 (99%) de los aislamientos de *S. aureus*, en los que se observó una presencia de no sensibilidad doble del 2%, (IC95%:1,2-2,6). La concordancia entre esos dos parámetros es pobre ( $\kappa=0,05$ ). En la tabla 2-2 se muestra los resultados de sensibilidad a ambos antibióticos.

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

A	B	seA/nsB	nsA/seB	nsA/nsB	seA/seB	N
Meticilina	Gentamicina	296	56	29	1120	1.501
Meticilina	Ciprofloxacino	73	20	207	851	1.151

**No sensibilidad doble a meticilina y ciprofloxacino.** Se dispone de datos de sensibilidad a ciprofloxacino y meticilina en 1.151 aislamientos, en los que el porcentaje de no sensibilidad a ambos es del 18%, (IC95%: 16-20). Se observa una elevada concordancia en el patrón de sensibilidad a ambos antimicrobianos, (Kappa= 0,76, IC<sub>95%</sub>: 0´7 – 0´8), de modo que conocido el resultado de no sensibilidad de un aislamiento a uno de ellos, se podría predecir el del otro (valor predictivo positivo 91% y valor predictivo negativo 92%). En la Tabla 2-2 se muestra la distribución conjunta de los datos de sensibilidad.

**Resistencia en aislamientos SAMS.** De los 1.180 aislados sensibles a meticilina (SAMS), hay datos de sensibilidad conjunta a gentamicina y ciprofloxacino en 924 aislamientos. De estos, el 87,6% son sensibles a los tres antibióticos, un 7,9% es resistente a ciprofloxacino, un 6% a gentamicina, y un 1% a ambos. Se puede decir, con los datos de este estudio, que es de un 88% la probabilidad de que un aislamiento SAMS sea sensible a todos los antibióticos estudiados. Por otro lado, 6 aislamientos SAMS son no sensibles a cotrimoxazol (0,5%).

**Comentario.** Antes de nada es preciso señalar que los datos de este estudio no permiten diferenciar los aislamientos de origen comunitario de los de origen institucional, sea este nosocomial o procedente de residencias de mayores o semejantes. Para evaluar la posición relativa de Galicia, se emplearon los datos del EARS-N del último informe correspondiente al año 2010, que sólo vigilaba con carácter sistemático la sensibilidad a meticilina, y que este año también incluye la sensibilidad a rifampicina, como marcador, además de constatar la sensibilidad a fluorquinolonas. 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.

**SAMR.** En 2010 el EARS-N recibió información de 31.854 aislamientos de *S. aureus* procedentes de 28 países. De ellas, el 17,4% fueron resistentes a meticilina. Existen grandes diferencias en

esta resistencia en los distintos países, de modo que en el año 2010 hubo desde países con resistencia menor del 5% a otros con ella superior al 50%. La evolución de las resistencias de *S. aureus* a metilicina, de 2007 a 2010, en Galicia y España y Portugal se muestran en la tabla 2-3.

Tabla 2-3. *S. aureus* resistente a metilicina en el período 2007 a 2010 en Galicia y en el EARS-N Galicia y su comparación con los datos del EARS-N de España y Portugal

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

En nuestro estudio, tres hospitales alcanzaron una resistencia superior al 24% y en el total de España, durante 2009/2010, algún hospital alcanzó hasta el 42%. Eso también ocurre en un hospital de nuestra comunidad, en el que el porcentaje de resistencia fue superior al 50%. Cabe destacar los resultados de no sensibilidad a oxacilina en el CHUO, dado que disminuyó desde el 42% en el bienio 2007/2008 hasta el 26% en el bienio 2009/2010 ( $p=0,006$ ). A diferencia de España, en Portugal el porcentaje de SAMR viene aumentando desde el 45% de 2003 al 52% de 2010 (tabla 2-3).

**Ciprofloxacino.** De los datos enviados al EARS-N en 2010, el 23% fueron no sensibles a fluorquinolonas. En nuestro estudio, el 18% presentaron resistencia dual de fluorquinolonas y oxacilina, este dato coincide exactamente con el del EARS-N, al igual que la resistencia durante el período 2009/2010, que fue del 23%. Cabe destacar la gran concordancia observada en la sensibilidad a ciprofloxacino y metilicina, 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 durante el bienio 2009/12010, es bajo (5%) a gentamicina, muy bajo (1%) a cotrimoxazol, y a vancomicina y linezolid nulo. 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.

**Rifampicina.** El EARS-N en su documento del año 2010, informa la no sensibilidad de *S. aureus* a rifampicina, destaca el valor de la no sensibilidad dual con oxacilina, de modo que el 65% de las cepas resistentes a oxacilina también lo son a rifampicina. En este estudio no se incluyó la rifampicina como antimicrobiano a analizar, pero cabe introducirlo para informes futuros.

## RECOMENDACIONES TERAPÉUTICAS

El tratamiento debe orientarse en función de los patrones de resistencia a antibióticos, los cuales pueden variar entre diferentes centros.

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 aislado 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, el HCBa presenta tasas de resistencia a meticilina superiores a las de los otros centros estudiados con una prevalencia de SARM del 57%. En tanto que el Hospital Arquitecto

Marcide de Ferrol tiene una prevalencia de SARM del 9% muy inferior a la de los demás centros de la Comunidad Autónoma de Galicia.

Ha de tenerse presente que SARM tiene un comportamiento del tipo de expansión clonal, de tal modo que un genotipo es seleccionado y durante un periodo de tiempo es el más prevalente, siendo posteriormente sustituido por otro u otros SARM que compiten hasta seleccionar un nuevo clon dominante. Este comportamiento puede en parte explicar los endemismos locales de SARM y de ahí la necesidad de que cada centro conozca sus fenotipos de resistencia.

En el caso de infecciones cuyo drenaje sea factible 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%.

El tratamiento empírico con quinolonas (ciprofloxacino, levofloxacino y moxifloxacino) no sería una opción apropiada ya que la sensibilidad disminuida a las mismas en nuestro medio fue del 25%.

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 (sepsis, shock séptico, osteomielitis, endocarditis, bacteriemia, etc.), las recomendaciones actuales contemplan la asociación de cloxacilina 2g/4 h iv y daptomicina  $\geq 6$  mg/kg/24h durante los 3-7 primeros días de tratamiento hasta conocer la sensibilidad del aislamiento a los antibióticos, pudiendo desescalar el tratamiento en función del fenotipo de resistencia identificado. También es posible asociar a la cloxacilina un aminoglucósido o fosfomicina, en este último caso la experiencia es limitada.

En la neumonía, meningitis y endoftalmitis o alergia a penicilina, el tratamiento de elección es linezolid 600 mg/12h iv. En caso de que el aislamiento sea un SARM el linezolid es la alternativa apropiada dado su favorable perfil farmacocinético en estas tres infecciones. Si el aislamiento fuese sensible a meticilina se podría desescalar el tratamiento en función del fenotipo de resistencia a antibióticos del aislamiento bacteriano y del perfil farmacocinético de diferentes antibióticos.

En el caso de que se sospeche que la infección este causada por SARM la vancomicina continua siendo una alternativa, siempre que la dosis sea de 30-50 mg/kg/24h en 2-4 dosis y se monitoricen los niveles en suero 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  $\geq 1$   $\mu\text{g/ml}$  o se sospeche fracaso terapéutico, deberían emplearse otras alternativas terapéuticas. Entre

estas estarían el linezolid 600 mg/12h iv o daptomicina 4 mg/kg/24h pudiendo administrarse  $\geq 6$  mg/kg/24h en infecciones graves, tal como se ha expuesto previamente. 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 fluorquinolonas 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  $\beta$ -lactámicos, hay que destacar que actúan a nivel de la pared celular bacteriana. El mecanismo de resistencia más frecuente a estos antibióticos es la producción de  $\beta$ -lactamasas.

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

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

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

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

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

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

Para finalizar es importante resaltar dos aspectos: a) los microorganismos que portan enzimas BLEE considerados 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  $\beta$ -lactámicos (aunque sus CMI o concentraciones mínimas inhibitorias estuvieran por debajo de los puntos de corte establecidos) con la excepción de los carbapenemas.

## **Quinolonas**

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

## **Aminoglucósidos**

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

## **Cotrimoxazol**

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

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

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

## RESULTADOS

Se recogieron los datos de sensibilidad a ampicilina, amoxicilina-clavulánico, cefotaxima, gentamicina, amikacina, ciprofloxacino y cotrimoxazol. En los distintos hospitales la sensibilidad se estudió por microdilución mediante aparatos automatizados, en su mayoría W/A Siemens y Vitek2 de BioMérieux. En 3 hospitales utilizan Api 20E para la identificación a nivel de especie. La detección de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) se realizó en 7 hospitales con disco y con Etest. Para la interpretación de los resultados se siguieron los criterios de CLSI vigentes en ese momento. Se decidió no incluir en el análisis las no sensibilidades de *E. coli* durante el año 2010, dado que en 2009 hubo un cambio en los puntos de corte referidos por CLSI. Durante el año 2009 se estudiaron 1.729 episodios. En la tabla 3-1 se muestra el número de aislamientos por hospital y por grupo de edad en los años del primer período analizado (2007/08), comparándolos con el 2009, y el índice de masculinidad (IM: varones/mujeres) durante el 2009. Las muestras en 2009 son de LCR (3) y sangre (1681), y en 45 aislamientos no se especificó el tipo de muestra.

Tabla 3-1. *E. coli* por hospital y grupo de edad en cada uno de los años estudiados; e índice de masculinidad en 2009.

HOSPITAL	2007	2008	2009	EDAD	2007	2008	2009	IM
CHOP	211	207	223	0 a 4 años	14	34	25	3,1
CHUO	136	158	158	5 a 14 años	6	4	2	0
CHUAC	290	341	339	15 a 44 años	114	115	138	0,5
CHUS	281	315	335	45 a 64 años	249	322	337	1,5
HCCo	26	27	50	65 a 74 años	286	369	393	1,65
HFE	80	81	117	75 años&más	542	746	834	1
CHUVI	264	278	167	Desconocida	387	148		Nc
HCBa	35	43	45					
HULA	275	288	295					
<b>Total</b>	<b>1.598</b>	<b>1.738</b>	<b>1.729</b>	<b>Total</b>	<b>1.598</b>	<b>1.738</b>	<b>1.729</b>	<b>1,1</b>

**Beta-lactámicos: ampicilina.** Los datos que siguen hacen referencia a 1.719 episodios.

En el año estudiado, un 1% de las cepas eran de sensibilidad intermedia y un 59% resistentes. No se observan diferencias estadísticamente significativas por edad (figura 3-1), ni por hospital. En cambio, se observan diferencias estadísticamente significativas de no sensibilidad ( $p=0,001$ ) entre varones (63%) y mujeres (55%).

Lo más relevante de la resistencia a ampicilina es su elevado porcentaje, que hace que el marco de análisis de las resistencias a más de un antimicrobiano se haya de definir en relación a ella. La no sensibilidad dual de ampicilina con ciprofloxacino es del 29%, con amoxicilina con ácido clavulánico es del 25%.

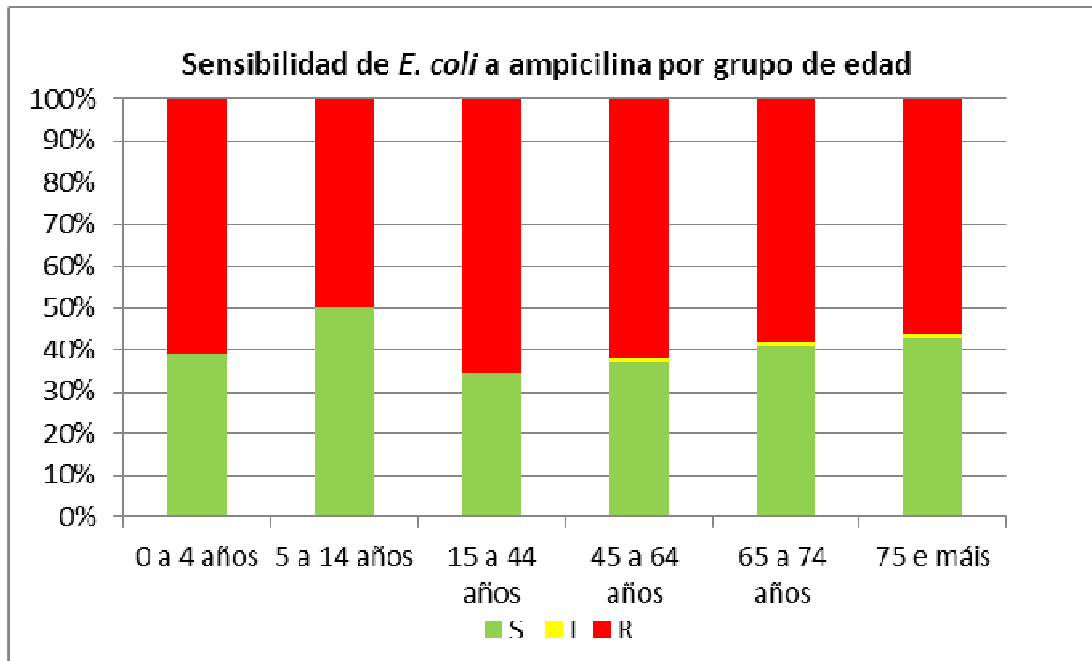


Figura 3-1. Sensibilidad de *E. coli* a ampicilina en 2009 en Galicia por grupo de edad

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

Hay datos de sensibilidad en 1.729 aislamientos (100%). El porcentaje de aislamientos no sensibles durante el año 2009 fue del 25%. No se observan diferencias entre la edad ni el sexo. Sí se observan y son estadísticamente significativas entre hospitales CHUO (39%,  $p=0'003$ ) o CHUVI (33%,  $p=0'03$ .) figura 3-2.

Se estudió la no sensibilidad dual de amoxicilina-clavulánico con otros antibióticos y la concordancia entre ambas, de modo que con cefotaxima es del 7% (IC 95% 7-14%) con una concordancia débil ( $kappa=0'31$ ); con ampicilina del 25% con concordancia moderada ( $kappa=0'5$ ), con ciprofloxacino del 15% con concordancia débil ( $kappa=0'38$ ); y con cotrimoxazol es del 14% con concordancia pobre ( $kappa=0'05$ ).



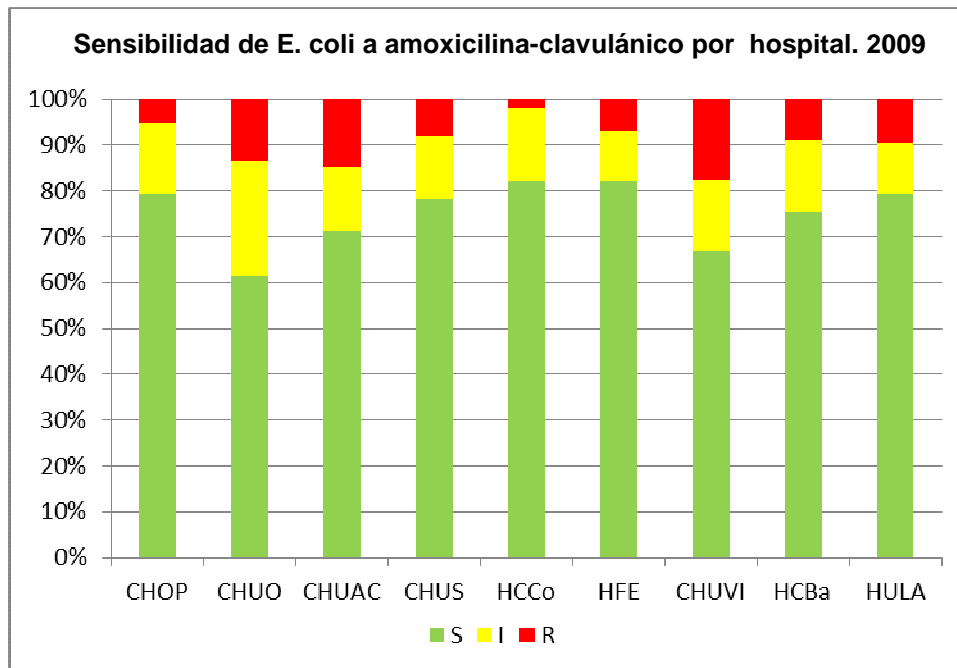


Figura 3-2. Sensibilidad de *E. coli* a amoxicilina-clavulánico en Galicia, por hospitales durante el año 2009

**Betalactámicos: cefotaxima.** De 2 aislamientos de *E. coli* no se dispone de datos de sensibilidad a cefotaxima. En los 1.727 restantes, el 11% fueron no sensibles. Las diferentes sensibilidades observadas por grupo de edad, sexo y hospital no fueron estadísticamente significativas.

La mayoría de las veces la resistencia de cefotaxima es debida a la presencia de BLEE, aunque también se puede producir por hiperproducción de su enzima cromosómica o por la presencia de una AmpC plasmídica.

El porcentaje de no sensibilidad dual de cefotaxima con ciprofloxacino es del 9% ( $\kappa=0,29$ ), con gentamicina del 2,4% ( $\kappa=0,18$ ) y con cotrimoxazol 6,5% ( $\kappa=0,13$ ).

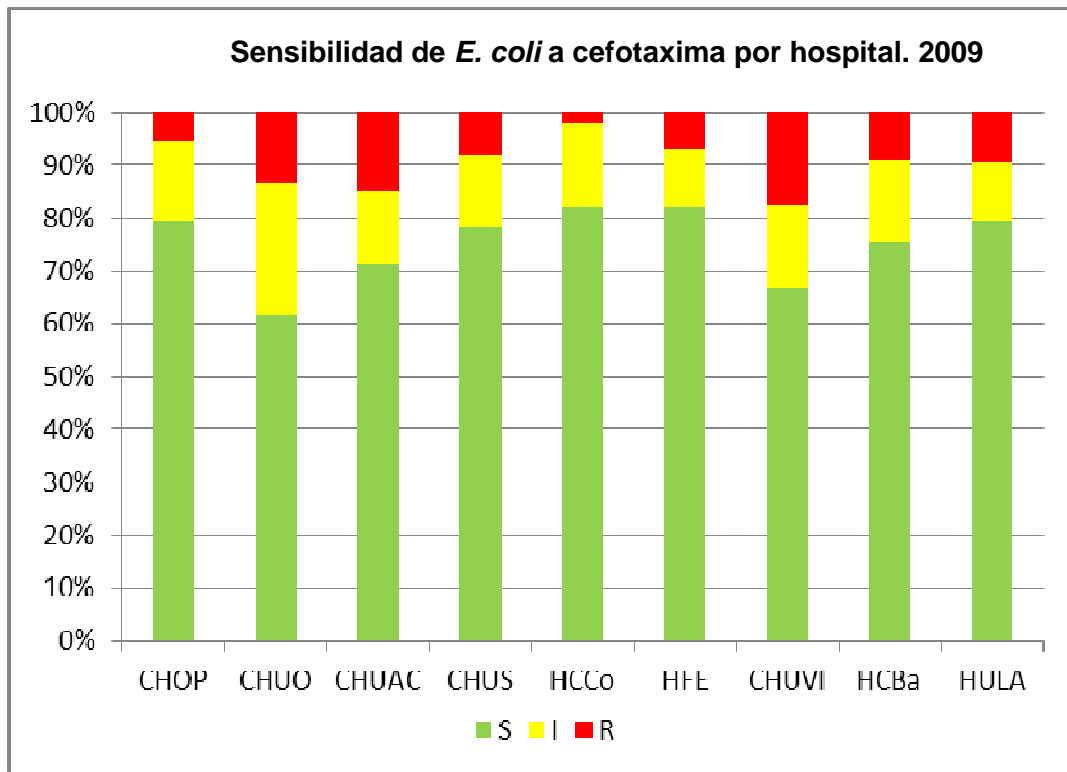


Figura 3-3. Sensibilidad de *E. coli* a cefotaxima en relación al hospital. Año 2009

**Aminoglucósidos: gentamicina.** De un aislamiento de *E. coli* no se tienen datos sobre sensibilidad a gentamicina. De los 1.728 aislamientos restantes, el 11% eran resistentes. No se observan diferencias por sexo ni por edad. En los hospitales Lucus Augusti y CHUO se muestran diferencias estadísticamente significativas en relación al resto, con no sensibilidad en el 15% ( $p=0,02$ ) y 16% ( $p=0,04$ ), respectivamente. El 10,24% de los aislamientos son resistentes a gentamicina y ampicilina conjuntamente, aunque su concordancia es pobre ( $Kappa=0,01$ ).

**Aminoglucósidos: amikacina.** De los 1.725 aislamientos estudiados para este antibiótico, sólo un 2% de los aislamientos son no sensibles. De ellos, la mitad son resistentes y la otra mitad tiene sensibilidad intermedia. No se observa asociación de la no sensibilidad con el sexo ni con el origen de la muestra. Respecto a la edad, en los menores de 14 años no existen cepas resistentes pero esta diferencia no es estadísticamente significativa. En relación al hospital de procedencia de los datos, existe una mayor proporción de aislamientos no sensibles (figura 3-4.) en el CHUO (6%) y en el HCCo (8%) y las diferencias con el resto de hospitales son estadísticamente significativas ( $p=0,0004$  y  $p=0,007$ , respectivamente).

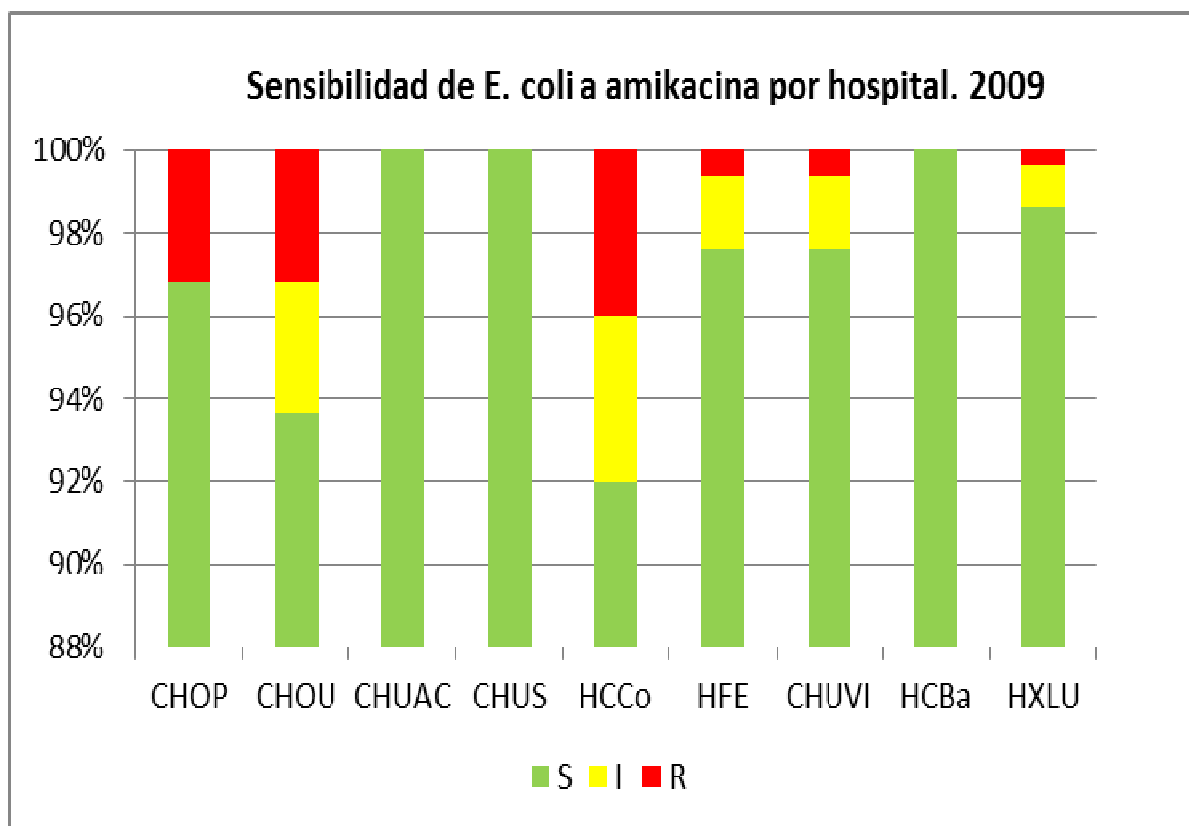


Figura 3-4. Porcentaje de sensibilidad de *E. coli* a amikacina por hospital durante el año 2009

La no sensibilidad dual de amikacina con ampicilina es del 1´75%, con ciprofloxacino del 1´5%, con cotrimoxazol el 1´4% y con cefotaxima el 1´4%. Al relacionar las sensibilidades de amikacina con gentamicina observamos que la no sensibilidad dual es del 0,29% (tabla 3-2).

Tabla 3-2. Asociación de los patrones de sensibilidad de *E. coli* a gentamicina y amikacina

	AMIKACINA	
GENTAMICINA	I+R	S
I+R	5	25
S	186	1513

**Quinolonas: ciprofloxacino.** Se dispone de datos de sensibilidad a ciprofloxacino en 1.725 aislamientos de *E. coli* y de éstos el 32% son no sensibles. Puede observarse (figura 3-5.) que la proporción de no sensibilidad se incrementa a la vez que la edad, y en los mayores de 75 años alcanza el 51%, que supone una diferencia estadísticamente significativa en relación al resto ( $p=0,000$ ). Al analizar los datos en relación al sexo, la diferencia de no sensibilidad es estadísticamente significativa ( $p= 0,001$ ); en mujeres del 29%, y en varones del 36%.

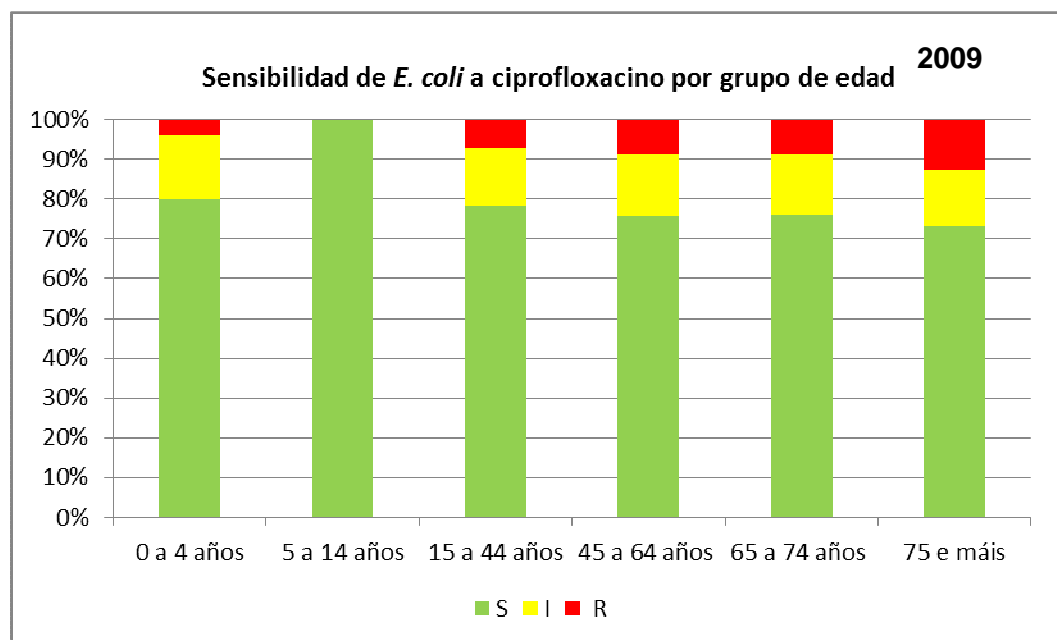


Figura 3-5. Sensibilidad de *E. coli* resistentes a ciprofloxacino por grupo de edad

El 29% de los aislamientos no sensibles a ciprofloxacino, eran no sensibles a ampicilina, aunque la concordancia es débil ( $Kappa=0,36$ ,  $IC95\%: 0,32-0,40$ ) Respecto al cotrimoxazol, la no sensibilidad dual entre ambos es del 21%, y la concordancia de es moderada ( $Kappa=0,5$ ,  $IC95\%: 0,46 - 0,55$ ). La resistencia dual con amoxicilina con clavulánico, es del 15% y su concordancia es débil ( $kappa=0,35$ )

En el CHUO la proporción de aislamientos no sensibles es mayor que el resto de hospitales de forma estadísticamente significativa, 47%, ( $\chi^2 p=0,0005$ ). (Figura 3-6).

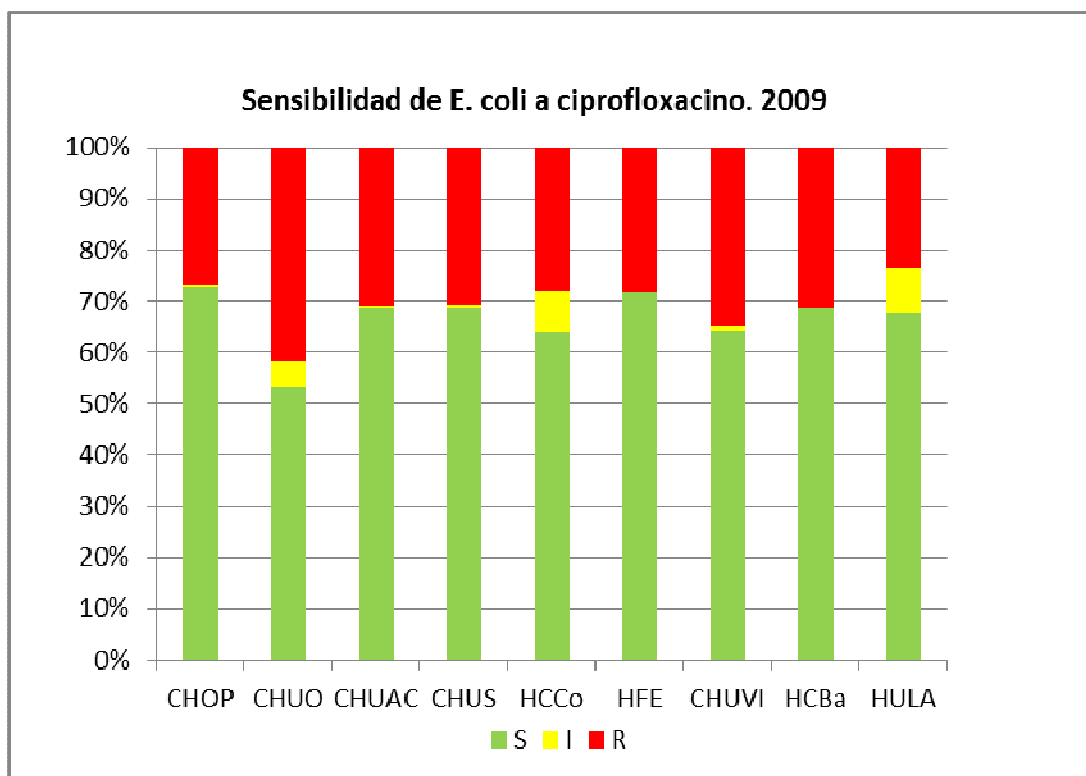


Figura 3-6. Sensibilidad de *E. coli* a ciprofloxacino por hospital durante el año 2009

**Cotrimoxazol.** Los resultados que se muestran a continuación son de 1.664 aislamientos.

En el año 2009, el 31% de los *E. coli* aislados eran no sensibles a cotrimoxazol y sólo un 0´6% de ellos presenta sensibilidad intermedia. No existen diferencias significativas en relación al hospital de origen de los datos. En relación con el grupo de edad las resistencias aumentan a medida que aumenta la edad, y en los menores de 5 años la no sensibilidad (12%) es inferior que en el resto (31%), una diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,02$ ).

**No sensibilidad combinada.** En el trienio 2007 a 2009, se dispone de datos de no sensibilidad de *E. coli* a los antibióticos estudiados en 4.793 aislados. El 35% de éstos, son sensibles a todos los antibióticos estudiados y el 0´12% no sensibles a todos ellos. De las combinaciones con posibles sensibilidades sobre los antibióticos del presente estudio, hay 69 variantes, y las más relacionadas en el EARS-N se muestran en la tabla 3-3.

**Comentario.** Para evaluar la posición relativa de Galicia se emplearon los datos del EARS-N de 2010, 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 . En el

EARS-N en 2010 recibieron 49.847 aislamientos de *E. coli* de 28 países, y en el trienio 2007-2009 en Galicia, se recibieron 4.793 aislamientos. La relación entre las resistencias simples y combinadas comparando ambos datos se muestran en la tabla 3-3.

Como se ve en dicha tabla, las mayores discrepancias entre Europa y Galicia en valores absolutos son: a) Una mayor frecuencia en Europa de cepas sensibles a todos los antimicrobianos estudiados; y b) una mayor frecuencia en Galicia de cepas con no sensibilidad doble a ampicilina y fluoroquinolonas, que aumenta si se le añaden las cepas con triple no sensibilidad a ampicilina, fluoroquinolonas y cefalosporinas de 3ª generación.

**Amoxicilina con clavulánico.** En 2007 el 18% de los *E. coli* eran no sensibles a amoxicilina-clavulánico, en 2008 el 22%, y en 2009 el 25%. Las diferencias entre las proporciones de los años 2008 y 2009 son estadísticamente significativas ( $p=0,02$ ). Hay que destacar esta resistencia ya que como se verá más adelante es el antibiótico con mayor consumo. No se puede comparar con los datos del EARS-N dado que no se incorpora ese antibiótico en su análisis.

**Fluoroquinolonas.** Desde 2003 al 2010, el porcentaje de no sensibilidad aumentó en España del 17 al 33%, y en Portugal se mantuvo constante entre el 26 y el 27%. El porcentaje observado en Galicia durante el trienio 2007/09 (32%) es semejante al de Portugal (29%) y España (31%) en el mismo período, de los mayores en el EARS-N.

**Aminoglucósidos.** Aunque el porcentaje de no sensibilidad aumentó en Europa en los últimos años, en España solo pasó del 10% en 2003 al 13% en 2009; y en Portugal, aunque tuvo un repunte, se mantuvo en el 11%. En Galicia, el porcentaje del trienio 2007/09 fue del 11% (IC 95% 9-12).

Tabla 3-3.Comparación de no sensibilidades simples o combinadas *E. coli* del trienio en Galicia durante 2007 a 2009. Datos del EARS-N de 2010.

SENSIBILIDAD COMBINADA	EARS- NET_2010	GALICIA 2007-2009
<b>Todos sensibles</b>	42,7	37,1
<b>No sensibilidad única</b>		
aminopenicilinas	32,6	28'7
fluoroquinolonas	2,3	3'5
aminoglucósidos	0,2	1'2
<b>No sensibilidad doble</b>		
aminopenicilinas + fluoroquinolonas	8,6	14'5
aminopenicilinas + cefalosporinas 3ª	1,6	1'79
aminopenicilina + aminoglucósidos	1,4	1'89
fluoroquinolonas + aminoglucósidos	0,2	0'16
<b>No sensibilidad triple</b>		
amimopen + fluoroq + amonogluc	3,2	4'14
amimopen + fluoroq + cefalosp 3ª	3,1	4'3
aminopen + aminogluc + cefalosp 3ª	0,3	0'32
<b>No sensibilidad cuádruple</b>	4	1'5

## RECOMENDACIONES TERAPÉUTICAS

Debido a que la mayoría de las **infecciones urinarias** son producidas por *E.coli*, el tratamiento empírico debe atender a los patrones de sensibilidad locales del mismo y a un fácil cumplimiento terapéutico. Se recomienda evitar la utilización empírica de un antibiótico cuando la resistencia local sea superior al 20%. En **cistitis no complicada** la fosfomicina se considera fármaco de 1ª elección por su baja resistencia, 3g/día en una sola dosis y una segunda dosis a las 72 horas , otras alternativas serían: cotrimoxazol 160/800mg/12h, quinolonas (norfloxacin 400mg/12h, ciprofloxacino 250mg/12h), cefixima 400mg/24h, en régimen terapéutico de 3 días; amoxicilina/clavulánico, cefuroxima requieren 5 días de tratamiento, y 7 días la nitrofurantoína.100mg/12h. En **ITU complicadas** (recurrencias, pielonefritis, gestación, alteraciones anatómicas o sistémicas del tracto urinario asociadas a enfermedades sistémicas: diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, inmunodepresión) se recomienda cultivo y tratamiento 7 días según antibiograma. En gestantes los únicos antibióticos seguros para el tratamiento de la ITU son B-lactámicos, fosfomicina y nitrofurantoína que no tienen riesgo fetal. 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 urinaria recurrente, edad avanzada esto nos deja pocas alternativas de tratamiento, la fosfomicina es una de ellas para ITU no complicadas y ertapenem se utilizaría en infecciones complicadas por su farmacocinética que permite administrarlo cada 24h y su eliminación vía renal que permite alcanzar altas concentraciones en orina. Es importante resaltar que las cepas productoras de BLEE son a menudo resistentes a quinolonas, aminoglucósidos y cotrimoxazol.

En **enteritis** se recomienda una 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 recomienda 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.



## Anexos

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

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

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

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

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

Porcentaje de no sensibilidad de *S. aureus* durante 2007 a 2010, por hospital.

### **Tabla A-4:**

Porcentaje de no sensibilidad de *E. coli* por hospital y año

**Tabla A-1:**

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

Serotipos	Penicilina 2009/2010 criterios antiguos CLSI				Serotipos	Penicilina 2009/2010 criterios nuevos CLSI			
	R	I	S	R 13-v1		R	I	S	R 13-v1
1			3		1		3		
3					3				
			11				11		
4			4		4		4		
6A		1	3	1	6A		5		
6C		1	1		6C		2		
7F		1	5	1	7F	1	5	1	
9V	1	1			9V		2		
10A			1		10A		1		
11A			1		11A		1		
12F			1		12F		1		
14	8	1		9	14	5	4	5	
17F		1			17F		1		
18C			2		18C		2		
19A	2	3	1	5	19A	1	1	4	
22F			8		22F		8		
23B			1		23B		1		
23F		1		1	23F		1		
24F		1	1		24F		2		
29	1				29	1			
33F			2		33F		2		
38			1		38		1		

13-v1: vacuna antineumocócica conjugada 13-valente

**Tabla A-2 Porcentaje de no sensibilidad de *S. pneumoniae* por hospital y años, según los criterios antiguos del CLSI**

Penicilina		2007	2008	2009	2010		
Hospital	No sensible	No sensible	No sensible	No sensible	No sensible		
CHOP	23	21	11	21			
CHUO	20	6	29	25			
CHUAC	23	26	21	20			
CHUS	13	6	17	8			
HCCo	25	27					
HFE			45	43			
CHUVI	23	26	5	15			
HCBa	19	12	31	21			
HULA	21	21	25	16			
Galicia	18	18	21	18			
Eritromicina		2007/2008	2009/2010	Cefotaxima	2007/2008	2009/2010	
Hospital	No sensible	No sensible	Hospital	No sensible	No sensible		
CHOP	19	23	CHOP	4	0		
CHUO	42	14	CHUO	0	0		
CHUAC	27	30	CHUAC	8	4		
CHUS	28	23	CHUS	5	5		
HCCo	27	12	HCCo	0	0		
HFE	36	12	HFE	9	13		
CHUVI	18	23	CHUVI	0	0		
HCBa	18	25	HCBa	3	10		
HULA	21	29	HULA	2	0		
Galicia	23	24	Galicia	4	4		
Levofloxacino		2007/2008	2009/2010				
Hospital	No sensible	No sensible					
CHOP	2	1					
CHUO	8	0					
CHUAC	3	0					
CHUS	1	3					
HCCo	0	8					
HFE	0	0					
CHUVI	3	0					
HCBa	0	0					
HULA	4	0					
Galicia	2	1					

**Tabla A-3 Porcentaje de no sensibilidad de *S. aureus* durante 2007 a 2010, por hospital**

Ciprofloxacino	2007/2008			2009/2010			Gentamicina	2007/2008			2009/2010		
	Hospital	No sensible	No sensible	Hospital	No sensible	No sensible		Hospital	No sensible	No sensible	Hospital	No sensible	No sensible
	CHOP	0	16		CHOP	3	6,5		CHOP	3	6,5		6,5
	CHUO	43	30		CHUO	9	5		CHUO	9	5		5
	CHUAC	22	21		CHUAC	7	7,4		CHUAC	7	7,4		7,4
	CHUS	26	29		CHUS	3	2,2		CHUS	3	2,2		2,2
	HCCo	17	27		HCCo	0	0		HCCo	0	0		0
	HFE	20	19		HFE	16	7		HFE	16	7		7
	CHUVI	28	32		CHUVI	3	6		CHUVI	3	6		6
	HCBa*	56	75		HCBa	0	4		HCBa	0	4		4
	HULA	23	23		HULA	6	7		HULA	6	7		7
Cotrimoxazol	2007/2008			2009/2010			Vancomicina	2007/2008			2009/2010		
Hospital	No sensible	No sensible	Hospital	No sensible	No sensible	Hospital		No sensible	No sensible	Hospital	No sensible	No sensible	
	CHOP	0	2		CHOP	0	0		CHOP	0	0		0
	CHUO	3	1		CHUO	0	0		CHUO	0	0		0
	CHUAC	2	2		CHUAC	0	0		CHUAC	0	0		0
	CHUS	1	0		CHUS	0	0		CHUS	0	0		0
	HCCo	0	0		HCCo	0	0		HCCo	0	0		0
	HFE	0	2		HFE	0	0		HFE	0	0		0
	CHUVI	3	0		CHUVI	2 I (GISA)	0		CHUVI	2 I (GISA)	0		0
	HCBa	2	0		HCBa	0	0		HCBa	0	0		0
	HULA	3	0		HULA	0	0		HULA	0	0		0
Oxacilina	2007/2008			2009/2010			Linezolid	2007/2008			2009/2010		
Hospital	No sensible	No sensible	Hospital	No sensible	No sensible	Hospital		No sensible	No sensible	Hospital	No sensible	No sensible	
	CHOP	20	13		CHOP	0	0		CHOP	0	0		0
	CHUO	42	26		CHUO	0	0		CHUO	0	0		0
	CHUAC	20	18		CHUAC	0	0		CHUAC	0	0		0
	CHUS	22	24		CHUS	0	0		CHUS	0	0		0
	HCCo	17	27		HCCo	0	0		HCCo	0	0		0
	HFE	12	9		HFE	0	0		HFE	0	0		0
	CHUVI	16	27		CHUVI	1	0		CHUVI	1	0		0
	HCBa	57	57		HCBa	0	0		HCBa	0	0		0
	HXLU	19	19		HXLU	0	0		HXLU	0	0		0

- Escaso n° de muestral n=8

**Tabla A-4 Porcentaje de no sensibilidad de *E. coli* por hospital y año**

Ciprofloxacino		2007/2008	2009	Gentamicina		2007/2008	2009
Hospital	No sensible	No sensible		Hospital	No sensible	No sensible	
CHOP	28	27		CHOP	12	9	
CHUO	36	47		CHUO	10	16	
CHUAC	29	31		CHUAC	10	10	
CHUS	25	32		CHUS	10	8	
HCCo	26	36		HCCo	13	8	
HFE	37	28		HFE	4	9	
CHUVI	26	36		CHUVI	16	12	
HCBa	19	31		HCBa	9	4	
HULA	29	23		HULA	9	15	
Cotrimoxazol		2007/2008	2009	Amikacina		2007/2008	2009
Hospital	No sensible	No sensible		Hospital	No sensible	No sensible	
CHOP	33	31		CHOP	1	3	
CHUO	31	41		CHUO	1	3	
CHUAC	31	33		CHUAC		0	
CHUS	25	30		CHUS		0	
HCCo	21	16		HCCo		4	
HFE	27	24		HFE		1	
CHUVI	28	30		CHUVI	1	1	
HCBa	19	36		HCBa		0	
HULA	32	32		HULA		0	
Ampicilina		2007/2008	2009	Amoxicilina-clavulánico		2007/2008	2009
Hospital	No sensible	No sensible		Hospital	No sensible	No sensible	
CHOP	55	51		CHOP	8	21	
CHUO	61	48		CHUO	29	39	
CHUAC	59	65		CHUAC	25	29	
CHUS	55	60		CHUS	17	22	
HCCo	62	54		HCCo	30	18	
HFE	61	52		HFE	14	18	
CHUVI	55	59		CHUVI	10	33	
HCBa	68	56		HCBa	31	24	
HULA	59	58		HULA	20	21	
Cefotaxima		2007/2008	2009				
Hospital	No sensible	No sensible					
CHOP	10	10					
CHUO	8	15					
CHUAC	8	8					
CHUS	10	10					
HCCo	6	4					
HFE	4	9					
CHUVI	8	14					
HCBa	14	16					
HXLU	9	11					