

AS RESISTENCIAS A ANTIMICROBIANOS NOS ÚLTIMOS ANOS: DE EUROPA A GALICIA

Introdución. Neste número do BEG reproducécese o resumo do informe cos resultados da vixilancia das resistencias aos antimicrobianos en Europa¹ que, en novembro de 2015, publicou o Centro europeo para a prevención e o control das enfermidades (ECDC). Os datos de resistencia cos que se elaborou o informe proceden de distintos laboratorios de microbioloxía de 29 países, todos os da Unión Europea (agás Polonia), Islandia e Noruega, e os analizou a EARS-Net (European Antimicrobial Resistance Surveillance Network), que é a rede do ECDC encargada da vixilancia das resistencias a antimicrobianos.

Con todo, como o informe ten como referencia temporal o cuatrienio 2011-2014 e EARS-Net ten na súa páxina web² publicados datos de resistencia de anos anteriores, a este BEG incorpóranse os de España e Portugal dende o 2000 (ou dende o primeiro ano do que hai datos) ata 2014, xunto aos de Galicia, que proceden dos distintos informes sobre resistencia a antimicrobianos en Galicia que, a partir de 2009 (con datos dende 2007), publica cada dous anos a Sociedade Galega de Microbioloxía Clínica (Sogamic) en colaboración coa dirección xeral de Innovación e Xestión da Saúde Pública³.

Tanto a páxina web de EARS-Net como os Informes Sogamic contan con información sobre máis parellas de grupo antimicrobiano e microorganismo das que se tratan no resumo do informe do ECDC, pero optouse por comentar só estas para respectar a selección realizada polo organismo europeo. Para obter datos de resistencia a antimicrobianos en Galicia igualmente relevantes para a saúde pública, como as que acontecen en *M. tuberculosis* ou en gonococo, pódense consultar outros informes⁴⁻⁵.

Metodoloxía. Para o informe do ECDC, as resistencias estudáronse en illados de mostras tomadas exclusivamente en sangue ou LCR humanos, polo que se trata de illados invasores, e os criterios de interpretación son os empregados no laboratorio de orixe (en 2014 o 80% dos laboratorios participantes empregaron os de EUCAST). Os illamentos son unha mostra de conveniencia (ie, sen un esquema de mostraxe predefinido) de todos os illamentos realizados durante o período de referencia en cadanseu país, polo que os valores están sometidos a unha variabilidade asociada á mostraxe (que aquí non se explícita). Ademais, os datos referidos a Europa son unha media ponderada polo tamaño da poboación de cada país.

Os datos de España e Portugal teñen a mesma orixe que os do informe do ECDC, mentres os dos Informes Sogamic proceden de todos os illamentos en sangue ou LCR realizados nos hospitais do Sergas agás o comarcal de Monforte. No último informe, sobre o bienio 2013/14, participou Povisa e non o fixo o hospital comarcal do Barco por problemas informáticos. En todos os informes estudáronse as resistencias a *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus pneumoniae*, e no último engadíronse *Klebsiella pneumoniae* e mais *Pseudomonas aeruginosa*. Os criterios de interpretación foron os do CLSI.

En diante, cando se fala de resistencia faise referencia a non sensibilidade; é dicir, a illados resistentes e, cando existe a posibilidade, illados con resistencia intermedia.

O Informe. A situación da resistencia antimicrobiana en Europa mostra grandes variacións dependendo da bacteria, grupo antimicrobiano e rexión xeográfica. Para varias combinacións de grupo antibacteriano e bacteria, en Europa resulta evidente un gradiente norte-sur e oeste-leste. En xeral, as porcentaxes de resistencia máis baixas son as dos países do norte e as máis altas as dos países do sur e leste de Europa. Estas diferenzas moi probablemente están relacionadas coas que entre os países hai nas prácticas de uso de antimicrobianos, de control da infección e de utilización dos servizos sanitarios.

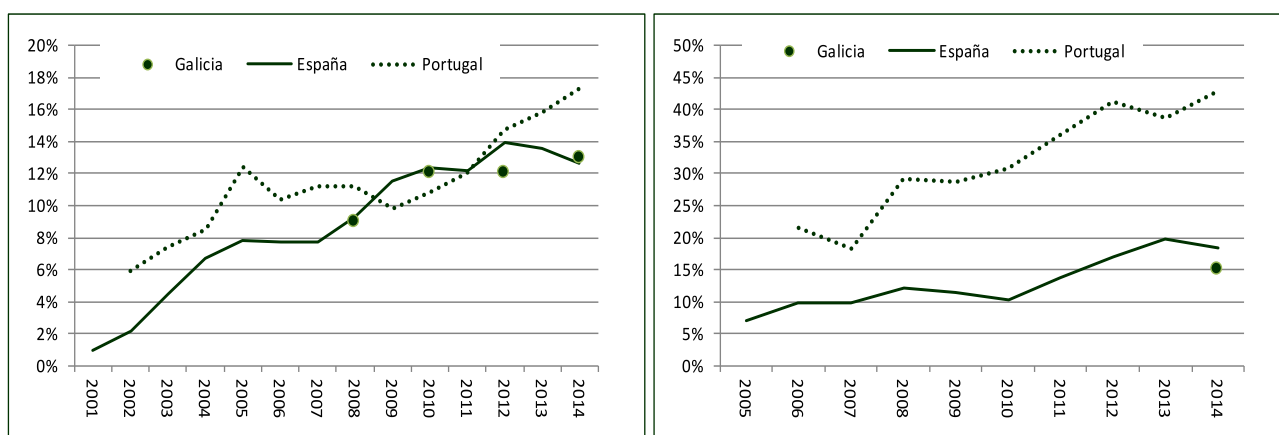
Bacterias gram negativas e cefalosporinas de terceira xeración. Para as bacterias gram-negativas a situación é especialmente preocupante, con porcentaxes de resistencia elevados e, en moitos casos, en aumento en moitas partes de Europa. No cuatrienio 2011-2014, a resistencia a cefalosporinas de terceira

son de declaración obrigatoria urxente ao SAEG todos os casos de enfermidade con:
Febre > 38º C, exantema máculo-papular e : tose ou rinite ou conxuntivite.

xeración en *Klebsiella pneumoniae* e mais en *Escherichia coli* aumentou significativamente no conxunto de Europa así como en moitos dos estados membros. Unha gran parte das cepas resistentes a cefalosporinas de terceira xeración producen unha betalactamasa de espectro ampliado (BLEA ou BLEE). Ademais, a resistencia a cefalosporinas de terceira xeración a miúdo vese en combinación con resistencia a fluoroquinolona e aminoglicósidos. En Europa este tipo de resistencia combinada aumentou significativamente entre 2011 e 2014, tanto para *E. coli* como para *K. pneumoniae*. Observáronse tendencias ao aumento en máis dun terzo dos países, tanto nos países con altos e como con baixos niveis de resistencia.

España e Portugal son dos estados membros nos que durante período 2011-2014 se observa unha tendencia ao aumento na porcentaxe de resistencia a cefalosporinas de terceira xeración tanto en *E. coli* como en *K. pneumoniae*, mais trátase da continuación dunha tendencia ao aumento que se observa dende que hai datos, como se pode ver na Figura 1, que amosa tamén que a porcentaxe de resistencia en *K. pneumoniae* en Portugal é notablemente máis elevada que en España. Pola súa banda, na figura vese que os valores de resistencia en Galicia son moi semellantes aos do conxunto de España.

Figura 1. Porcentaxe de illados de *E. coli* (esquerda) e de *K. pneumoniae* (dereita) non sensibles a cefalosporinas de terceira xeración en Galicia, España e Portugal, por ano.



En 2014 a porcentaxe de resistencia a cefalosporinas de terceira xeración debida a BLEA acadou, en *E. coli*, o 88% en España e o 94% en Portugal, mentres en *K. pneumoniae* un 91 e un 95%, respectivamente. Para Galicia non hai datos explícitos de resistencia asociada a BLEA, mais pódese asumir que as porcentaxes están na liña dos anteriores.

No período 2011 a 2014 a resistencia combinada a cefalosporinas de terceira xeración, fluoroquinolonas e aminoglicósidos variou entre o 5 e o 6% en *E. coli* no caso de España, e entre o 8 e o 9% no de Portugal, con estabilidade na tendencia, mentres en Galicia foi do 0% en 2013/14. Para *K. pneumoniae* esta resistencia combinada fica entre o 8 e o 11% en España e ente o 21 e o 25% en Portugal, con tendencia estable, mentres en Galicia foi do 4'4% en 2013/14.

O aumento observado na resistencia combinada a múltiples grupos antimicrobianos, así como a alta proporción de cepas produtoras de BLEA, é especialmente preocupante, xa que isto deixa poucas alternativas de tratamento para os pacientes con infeccións causadas por estes patóxenos. Ademais do seu impacto no resultado do tratamento dos pacientes, a resistencia en bacterias gram-negativas pode conducir a un aumento do uso de carbapenemes e, por tanto, favorecer a aparición e contribuír á difusión de bacterias carbapenem resistentes.

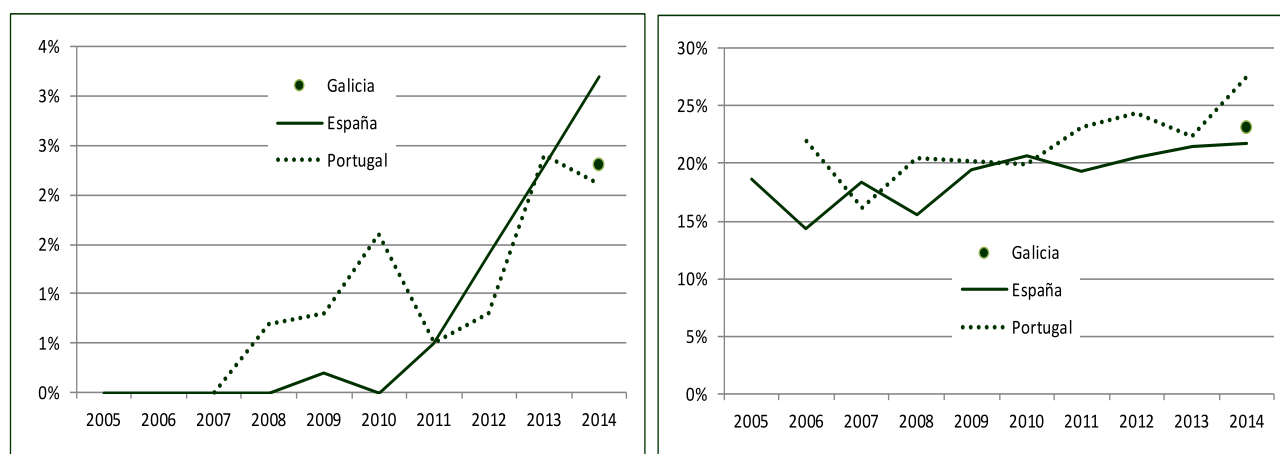
Bacterias gram negativas e carbapenemes. Mentres a media europea da proporción de resistencia a carbapenemes foi, en 2014, do 7'3% para *K. pneumoniae*, mantívose moi baixa en *E. coli* (0'1%). Para *K. pneumoniae* observáronse grandes variacións entre países, coas porcentaxes de resistencia oscilando

son de declaración obrigatoria urxente ao SAEG todos os casos de enfermidade con:
Febre > 38º C, exantema máculo-papular e : tose ou rinite ou conxuntivite.

entre cero e 62'3%. Con poucas excepcións, os países cos niveis máis elevados de resistencia combinada ás fluoroquinolonas, cefalosporinas de terceira xeración e aminoglucósidos teñen tamén as porcentaxes máis elevadas de resistencia a carbapenemes. A tendencia entre 2011 e 2014 da resistencia a carbapenemes mantívose bastante estable en *E. coli*, con poucos cambios nos datos nacionais e na media europea. Un comportamento máis dinámico observouse para *K. pneumoniae*, coa tendencia aumentando significativamente durante o cuatrienio, tanto para a media europea como para sete dos estados membros, entre os que fican países con niveis elevados e baixos de resistencia.

Tanto España como Portugal son dos estados nos que é baixa a porcentaxe de *K. pneumoniae* resistente a carbapenemes, pero a tendencia dos últimos anos é ao ascenso (Figura 2) ata acadar, respectivamente, o 3'2 e o 2'1% en 2014. En Galicia durante o bienio 2013/14 a resistencia acadou o 2'3% para imipenem e o 4'7% para ertapenem. En *E. coli* a resistencia a carbapenemes en España e Portugal mantívose, nos últimos anos, por baixo do 0'1%, como en Galicia.

Figura 2. Porcentaxe de illados de *K. pneumoniae* (esquerda) e de *P. aeruginosa* (dereita) non sensibles a carbapenemes (imipenem) en Galicia, España e Portugal, por ano.



A resistencia a carbapenemes e a resistencia a múltiples grupos antimicrobianos tamén é frecuente en *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter* spp. Para *P. aeruginosa*, a media europea de resistencia a carbapenemes aumentou significativamente entre 2011 e 2014, mentres que para *Acinetobacter* spp a análise da tendencia é imposible porque non se dispón de datos máis que dende 2012. Con todo, esta é a bacteria para a que en 2014 se informaron niveis de resistencia a carbapenemes máis elevados, xa que as porcentaxes de resistencia superan o 50% en máis dun terzo dos países que notificaron.

De 2011 a 2014 aumentou a resistencia a carbapenemes en *P. aeruginosa* tanto en España como en Portugal, ata acadar en 2014 o 22 e o 28%, respectivamente; mentres en Galicia foi, no bienio 2013/14, do 23% (Figura 2). Pola súa banda, España e Portugal son dos estados nos que a porcentaxe de resistencia a carbapenemes en *Acinetobacter* spp supera o 50%; en concreto, de 2012 a 2014 variou do 65 ao 76% en España e do 53 ao 80% en Portugal, mais estas variacións están influídas polo pequeno tamaño da mostra.

As alternativas terapéuticas para os pacientes infectados con bacterias resistentes a carbapenemes e a outros grupos clave de antimicrobianos a miúdo limítanse a terapias combinadas e aos axentes antimicrobianos máis antigos, como as polimixinas; en xeral, colistina. Aínda que os datos da rede de vixilancia EARS-Net sobre susceptibilidade a polimixinas non están completos, o feito de que sexan os países con porcentaxes de resistencia a carbapenemes máis elevadas os que informen dun gran número de cepas con resistencia á polimixinas indica unha perda adicional de opcións terapéuticas alternativas para infeccións con bacterias gram-negativas.

En Galicia hai datos de resistencia a colistina en *P. Aeruginosa*, o 4'4% no bienio 2013/14

son de declaración obrigatoria urxente ao SAEG todos os casos de enfermidade con:
Febre > 38º C, exantema máculo-papular e : tose ou rinite ou conxuntivite.

O aumento da resistencia a carbapenemes observado en *K. pneumoniae* que amosan os datos de vixilancia de EARS-Net, moi probablemente é o resultado dun aumento dos illados que producen unha carbapenemasa, como previamente informou unha investigación financiada polo ECDC (EuSCAPE) sobre enterobacterias produtoras de carbapenemasas⁶. A propagación continua de enterobacterias produtoras de carbapenemasas (EPC), sobre todo *K. pneumoniae*, presenta unha seria ameaza para a saúde e a seguridade dos pacientes nos hospitais europeos, fronte á que moitos deles reaccionaron intensificando os seus esforzos de contención. Con todo, os resultados de EuSCAPE puxeron de manifesto que segue a haber diferenzas e que moitos países carecen dunha guía nacional para a prevención e o control de EPC.

O informe EuSCAPE (ver o cadro 1) comenta a situación en España e Portugal como segue (mantéñense as citas bibliográficas do informe):

En España a situación das EPC empeorou nos últimos anos cunha tendencia ao aumento no número de casos e unha ampla difusión xeográfica⁷⁻¹⁰. A difusión afectou xa a 34 provincias españolas, situando a España no estadio de difusión inter-rexional [ver a táboa 1a] de EPC^{11,12}. As EPC máis frecuentes en España son as *K. pneumoniae* produtoras de OXA-48 e as produtoras de VIM⁷⁻⁹. En xeral, a prevalencia de enterobacterias produtoras de KPC e das produtoras de NDM é baixa en España, pero está en aumento^{7,10}. Recentemente, describiuse en Madrid a difusión entre hospitais dunha cepa de *K. pneumoniae* produtora de NDM-7 que pertence a tipo MLST-437⁷. A pesar de non ser frecuente, resulta preocupante a difusión policlonal de *E. coli* produtores de OXA-48. Na táboa 1b hai un resumo de situación.

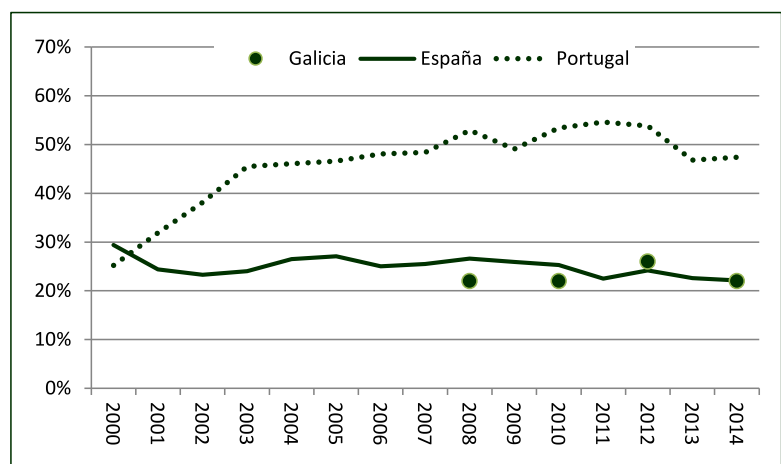
En Portugal, describíronse só casos illados ou casos nun único hospital. As EPC predominantes son as enterobacterias produtoras de KPC, mais recentemente tamén se informou da presenza de enterobacterias produtoras de OXA-48^{13,14}. Na táboa 1b hai un resumo de situación.

Como os datos cos que se elabora o Informe Sogamic non contan con información estruturada sobre o mecanismo de resistencia a carbapenemes, non se dispón desta información para o conxunto de Galicia.

Bacterias gram positivas. As tendencias das resistencias en bacterias gram-positivas amosan unha panorama máis diversa no conxunto de Europa. Para *Staphylococcus aureus* meticilin resistentes (SAMR), a porcentaxe media de resistencia en Europa diminuíu nos últimos catro anos, dende o 18'6% en 2011 ata o 17'4% en 2014. Con todo, esta diminución dos últimos anos é menos pronunciada que a que se observou no período 2009-2012.

En España obsérvase unha lixeira tendencia ao descenso na prevalencia de SAMR dende 2000, ata acadar o 21% en 2014, mentres en Portugal ao longo dese período observouse unha tendencia ao aumento ata 2012, cando se acadou o 55%, para logo descender ata o 47% en 2014, un nivel moi superior ao de España (Figura 3). En Galicia a prevalencia de SAMR é moi semellante á de España (Figura 3), mais hai que ter en conta que o hospital con maior prevalencia (o do Barco) non puido enviar datos para o bienio 2013/14, aínda que polo seu baixo peso relativo pouco afecta á estimación para o conxunto de Galicia.

Figura 3. Porcentaxe de illados de *S. aureus* resistentes a meticilina en Galicia, España e Portugal, por ano.



son de declaración obrigatoria urxente ao SAEG todos os casos de enfermidade con:
Febre > 38º C, exantema máculo-papular e : tose ou rinite ou conxuntivite.

Táboa 1a. Estadios epidemiolóxicos da difusión das enterobacterias produtoras de carbapenemes (Referencia: 6)		
Cualificación epidemiolóxica	Descrición	Estadio
Sen casos notificados	Sen casos notificados.	0
Ocorrencia esporádica	Casos illados, sen relación epidemiolóxica.	1
Abrocho único	Abrocho (definido como dous ou máis casos relacionados epidemioloxicamente con xenotipo ou fenotipo indistinguibles) nunha única institución.	2a
Abrochos esporádicos	Abrochos hospitalarios non relacionados (, debidos a introducións que non están epidemioloxicamente relacionadas ou debidos a cepas diferentes), sen que se notificase difusión entre institucións.	2b
Difusión rexional	Abrochos en diferentes hospitais de unha mesma rexión (ou distrito sanitario) que están epidemioloxicamente relacionados, e que suxiren que na rexión houbo transmisión autóctona.	3
Difusión inter-rexional	Múltiples abrochos que relacionan epidemioloxicamente hospitais de diferentes rexións (ou distritos sanitarios), e que suxiren que houbo transmisión ente rexións.	4
Endemia	A meirande parte dos hospitais do país continuamente atenden casos autóctonos.	5

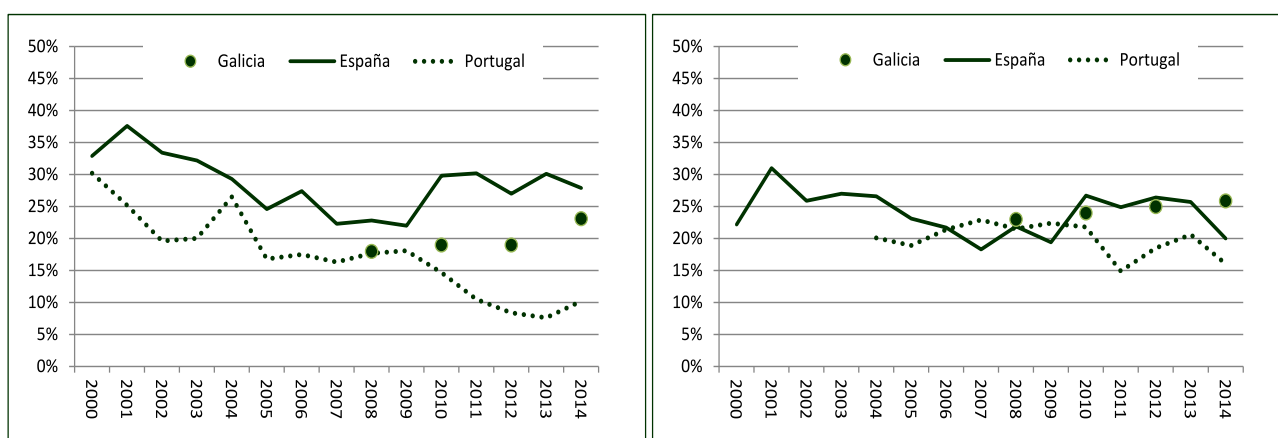
Táboa 1b. Resumo de situación do grao de difusión xeográfica das enterobacterias produtoras de carbapenemasas, en conxunto e polo mecanismo de resistencia, en España e Portugal. Maio de 2015 (Referencia: 6)		
Estado	Mecanismo de resistencia	Estadio
España	Enterobacterias produtoras de carbapenemasas (EPC)	4
	Carbapenemasa de Klebsiella pneumoniae (KPC)	3
	Oxacilinas 48 (OXA-48)	4
	Metalo-beta-lactamasa de Nova Delhi (NDM)	2b
	Metalo-beta-lactamasa co integrón Verona (VIM)	4
Portugal	Enterobacterias produtoras de carbapenemasas (EPC)	2b
	Carbapenemasa de Klebsiella pneumoniae (KPC)	2b
	Oxacilinas 48 (OXA-48)	1
	Metalo-beta-lactamasa de Nova Delhi (NDM)	2a
	Metalo-beta-lactamasa co integrón Verona (VIM)	1

son de declaración obrigatoria urgente ao SAEG todos os casos de enfermidade con:
Febre > 38º C, exantema máculo-papular e : tose ou rinite ou conxuntivite.

Para *Streptococcus pneumoniae*, as porcentaxes de resistencia en Europa foron en xeral estables durante o período 2011-2014, pero con grandes variacións entre países. Na maioría deles, a non sensibilidade a macrólidos en *S. pneumoniae* foi superior á non sensibilidade a penicilina.

Non é o caso de España, onde en 2010 a resistencia a penicilinas experimentou un aumento de nivel que trincou a tendencia ao descenso que se viña observando dende 2000 e non compensou a que tamén se observou en 2010 na resistencia a macrólidos, mentres en Portugal a tendencia ao descenso da resistencia a penicilinas mantívose e a partir de 2005 xa é inferior á resistencia a macrólidos, que se mantivo relativamente estable (Figura 4). En Galicia, a resistencia a penicilina está nun nivel intermedio entre o de España e o de Portugal, mentres a resistencia a macrólidos fica máis próxima á de España, aínda que non hai moita diferenza entre elas (Figura 4).

Figura 4. Porcentaxe de illados de *S. pneumoniae* non sensibles a penicilina (esquerda) e a macrólidos (dereita) en Galicia, España e Portugal, por ano.



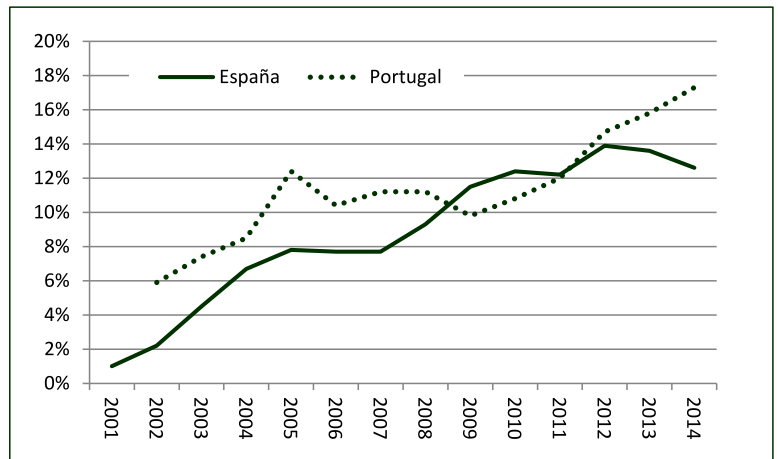
En 2014 confirmouse no conxunto de Europa á tendencia significativamente crecente dos tres anos anteriores na porcentaxe media de resistencia a vancomicina en *E. faecium*. O futuro desenvolvemento de cepas resistentes á vancomicina en *E. faecium* en Europa require moita atención, xa que o número de países que comunicaron un aumento significativo da tendencia aumentou nos últimos anos. En 2014, en máis dun terzo dos países que presentaron informes rexistrouse unha tendencia ao aumento dos enterococos resistentes a vancomicina, o número máis elevado dende 2004.

En España a tendencia da resistencia a vancomicina medrou progresivamente dende 2001 ata 2012, ano no que semella que comezou un tímido descenso, mentres en Portugal, con valores moi parecidos aos de España, a tendencia ao aumento mantense (ver a Figura 5).

Comentario. A resistencia antimicrobiana é unha seria ameaza para as persoas e a saúde en Europa. Para as infeccións bacterianas invasoras é especialmente importante o tratamento rápido con axentes antimicrobianos efectivos, que é unha das intervencións máis eficaces para reducir o risco de desenlace fatal. Polo tanto, resulta moi preocupante o continuo aumento da resistencia antimicrobiana a un número de grupos de antimicrobianos clave identificado neste informe. O uso prudente de antimicrobianos e as estratexias comprensivas de prevención e control da infección dirixidas a todos os sectores da saúde son os elementos fundamentais de toda intervención efectiva dirixida a previr a selección e transmisión de bacterias resistentes aos antimicrobianos.

son de declaración obrigatoria urxente ao SAEG todos os casos de enfermidade con:
Febre > 38º C, exantema máculo-papular e : tose ou rinite ou conxuntivite.

Figura 5. Porcentaxe de illados de E. faecium resistentes a vancomicina en España e Portugal, por ano.



Referencias

- ¹ European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2014. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2015. [ligazón](#)
 - ² Páxina web da European Antimicrobial Resistance Surveillance Network: [ligazón](#)
 - ³ Informes Sogamic sobre resistencias a antimicrobianos en Galicia: [ligazón](#)
- Nota:** No intre de publicar este número do BEG na páxina web da DXIXSP aínda non se publicou o Informe Sogamic sobre o último bienio comentado, 2013/14, mais cando se publique poderase acceder a el nesta mesma ligazón, que aínda que fica na web da DXIXSP apunta á web da Sogamic (www.sogamic.es).
- ⁴ Informes de vixilancia epidemiolóxica do Programa Galego de Prevención e control da tuberculose: [ligazón](#)
 - ⁵ DXIXSP. A infección gonocócica en Galicia en 2014. 2015; vol XXVII, nº 1.
 - ⁶ Albiger B et al. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Europe: assessment by national experts from 38 countries, May 2015. 2015; 20(45):pii=30062.
 - ⁷ Oteo J et al. Evolution of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae at the global and national level: what should be expected in the future? 2014; 32(Suppl 4):17-23.
 - ⁸ GEIH-GEMARA (SEIMC) and REIPI, Oteo J et al. . Prospective multicenter study of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae from 83 hospitals in Spain reveals high in vitro susceptibility to colistin and meropenem. . 2015; 59(6): 3406-12.
 - ⁹ Spanish Collaborating Group for the Antibiotic Resistance Surveillance Program ,Oteo J et al. Carbapenemase-producing enterobacteriaceae in Spain in 2012. 2013; 57(12): 6344-7.
 - ¹⁰ Seara N et al. Interhospital spread of NDM-7-producing Klebsiella pneumoniae belonging to ST437 in Spain. 2015; 46(2):169-73.
 - ¹¹ Zujic Atalić V et al. Diversity of carbapenemases in clinical isolates of Enterobacteriaceae in Croatia--the results of a multicentre study. . 2014; 20(11): 894-903.
 - ¹² Zarfel G et al. Emergence of New Delhi metallo-β-lactamase, Austria. 2011; 17(1): 129-30.
 - ¹³ Antibiotic Resistance Surveillance Program in Portugal (ARSIP), Manageiro V et al. . Predominance of KPC-3 in a survey for carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Portugal. 2015; 59(6): 3588-92.
 - ¹⁴ Manageiro V et al. First description of OXA-48 carbapenemase harbored by Escherichia coli and Enterobacter cloacae from a single patient in Portugal. 2014; 58(12): 7613-4. DOI.