

RESISTENCIA A ANTIBIÓTICOS EN <i>E. coli</i> ILLADOS EN OURIÑOS: GALICIA 2016-2017.....	páxina 1
CONSULTAS POR INFECCIÓN URINARIA NA ATENCIÓN PRIMARIA DE GALICIA, DE 2013 A 2017.....	páxina 7
A GRIPE EN GALICIA NA TEMPADA 2017/18.....	páxina 14
INGRESOS CON GRIPE CONFIRMADA EN GALICIA NA TEMPADA 2017/18.....	páxina 21

RESISTENCIA A ANTIBIÓTICOS EN *E. coli* ILLADOS EN OURIÑOS: GALICIA 2016-2017

Introdución. As infeccións do tracto urinario (ITU) adquiridas na comunidade son unhas das infeccións bacterianas máis frecuentes. *Escherichia coli* é a causa máis importante destas, causando o 75-95% dos episodios de cistite aguda non complicada, e a meirande parte dos casos de pielonefrite¹⁻³. As ITU causan elevada morbilidade en mulleres (37-40% das mulleres desenvolven unha ITU ao longo da súa vida)^{1,4}, nenos e homes maiores.

A meirande parte dos casos de ITU son tratados en atención primaria con antibióticos seleccionados de xeito empírico, que ten bos resultados tanto nas ITU complicadas como non complicadas^{2,5}. Mais co uso do tratamento antibiótico foron xurdindo cepas resistentes que provocaron un descenso da súa efectividade⁴. Por iso, periodicamente débese estudar o espectro de sensibilidade aos antibióticos máis utilizados para o tratamento das ITU, coa finalidade de poder establecer o tratamento empírico máis axeitado.

En 2013, o Grupo de traballo sobre resistencias a antimicrobianos da Sociedade galega de microbioloxía clínica (Sogamic) levou a cabo, en colaboración coa Dirección Xeral de Saúde Pública, un primeiro estudo das resistencias a determinados antibióticos en *E. coli* illados en mostras de ouriños tomadas na atención primaria de Galicia, previsiblemente por ITU, durante os anos 2011 e 2012⁶.

Agora, en 2018, repetiuse esta análise coas mostras tomadas nos anos 2016 e 2017, e os seus resultados resúmense deseguido.

Material e métodos. Recolléronse datos dos *E. coli* illados nos anos 2016 e 2017 en mostras de ouriños, procedentes de pacientes ambulatorios procesadas en 8 dos hospitais públicos galegos; todos excepto dous hospitais comarcais (Hospital Comarcal dá Costa de Burela e Hospital Comarcal de Monforte, ambos da EOXI de Lugo) e POVISA (da EOXI de Vigo). Escolleuse para a análise só unha mostra por paciente e ano, a primeira do ano.

As variables analizadas foron: hospital de procedencia; sexo e idade do doente (a idade dividiuse en 6 categorías: 0 a 4 anos, 5 a 14, 15 a 44, 45 a 64, 65 a 74 e 75 anos e máis); data de recollida da mostra; mecanismo de resistencia; e, para cada antibiótico analizado, concentración mínima inhibitoria (CMI) e interpretación da sensibilidade antibiótica. Para a interpretación da CMI en termos de sensibilidade empregáronse criterios do CLSI.

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.

Os antibióticos elixidos para o estudo foron os máis relevantes no tratamento das ITU: fosfomicina, nitrofurantoína, cotrimoxazol, ampicilina, amoxicilina con ácido clavulánico, ciprofloxacino, cefotaxima, cefepime, xentamicina, imipenem e ertapenem. A identificación e o antibiograma do microorganismo realizouse preferentemente mediante sistemas comerciais normalmente empregados nos laboratorios de microbioloxía (Vitek® e MicroScan®).

Considerouse como multirresistencia (MDR) a non sensibilidade simultánea a cotrimoxazol, ampicilina, ciprofloxacino e xentamicina, e ademais faise unha análise adicional coa amoxicilina con acedo clavulánico no canto da ampicilina, por ser o antibiótico máis prescrito en Galicia⁷.

Os datos foron procesados mediante o programa Excel® e a análise estatística mediante EPIDAT 3.1. Calculáronse as porcentaxes de illamentos de *E. coli* non sensibles (*le*, con sensibilidade intermedia ou resistencia) por sexo, grupo de idade e hospital. Empregouse o test estatístico chi-cadrado de Pearson para comparar proporcións (sensibles vs. non sensibles) e a proba de tendencia lineal para comparar as non sensibilidades nos diferentes grupos de idade, considerando os resultados estatisticamente significativos cando $p < 0.05$.

Para o estudo da taxa de illamentos empregouse a poboación do padrón de habitantes correspondente ás áreas de influencia dos hospitais que notificaron illamentos durante os anos 2016 e 2017. Axustáronse as taxas de illamento por sexo, idade e hospital a partir da poboación global de Galicia. As taxas exprésanse en illamentos por cen mil habitantes ($i/10^5h$).

Resultados. Analizáronse 43.137 *E. coli* illados de mostras de ouriños remitidas aos Servizos de Microbioloxía procedentes de pacientes ambulatorios, 20.466 do ano 2016 e 22.671 do ano 2017.

Os illamentos e a taxa bruta de illamentos por ano e EOXI de procedencia móstranse na táboa 1. Nos dous anos considerados, a maior taxa de illamentos observouse na EOXI de Vigo, como xa ocorrera no estudo previo, e a menor na de Santiago, con taxas que fican preto da metade das de Vigo. A respecto de 2016, a taxa de illamento medrou un 11% en 2017, e medrou en todas as EOXI (ata un máximo do 20% na da Coruña) agás na de Ferrol, na que diminuíu un 2%.

Táboa 1. Número e taxa bruta ($i/10^5h$) de illamentos por ano e hospital, e taxa anual por sexo e idade (en anos) no conxunto de Galicia para o bienio 2016-2017, xunto ao risco relativo (RR) da muller a respecto do home.

EOXI	illamentos		taxa		Idade (anos)	taxa			RR
	2016	2017	2016	2017		home	muller	todos	
Ferrol	2.338	2.261	1.206	1.177	0 a 4	267	674	464	2'5
A Coruña	3.731	4.472	678	813	5 a 14	31	434	227	14'2
Santiago	2.567	3.042	571	679	15 a 44	52	817	432	15'8
Lugo (só HULA)	1.686	1.889	767	867	45 a 64	197	1.092	655	5'5
Ourense	2.805	3.035	891	974	65 a 74	502	2.129	1.370	4'2
Pontevedra	2.072	2.284	671	742	75 e máis	977	3.809	2.720	3'9
Vigo (sen Povisa)	5.267	5.688	1.236	1.334	Todos	245	1.464	877	6'0
Galicia	20.466	22.671	831	924					

O 87% dos illamentos fixéronse en mostras que procedían de mulleres, o 86% en 2016 e 87% en 2017. A Táboa 1 amosa tamén as taxas anuais de illamentos por grupo de idade e por sexo, e nela mírase que, superado o grupo de menor idade, as taxas medran con esta, e que son sistematicamente superiores nas mulleres que nos homes, especialmente entre 5 e 44 anos, con riscos relativos na contorna de 15.

As porcentaxes de illamentos de *E. coli* en ouriños non sensibles a diferentes antibióticos durante o bienio 2016/2017 amósanse na táboa 2. Amósase no conxunto do bienio porque de 2016 a 2017 a porcentaxe de non sensibilidade non variou para ningún antibiótico, agás para o grupo de carbapenemes, nos que se duplicou (imipenem) ou triplicou (ertapenem), mais sempre en valores inferiores ao 1%. Neste senso compre sinalar que o 1'5% de non sensibilidade do HULA ten que ver con que a sensibilidade a ertapenem informouse en só 174 illados, e que o intervalo de confianza do 95% é moi amplo: 0'14-4'10%.

Practicamente a metade dos illados son non sensibles a ampicilina, e máis dun 20% son non sensibles a ciprofloxacino (26%) e a cotrimoxazol (24%), coa particularidade de que un 12% dos illados non é sensible a ningún dos dous, mentres un 66% éo aos dous. Un 18% dos illados é non sensible a amoxicilina con acedo clavulánico, e entre o 6% (cefepime) e o 8% (cefotaxima) non o é fronte a cefalosporinas. Pola contra, non se chega ao 5 % de illados non sensibles a fosfomicina, nin a nitrofurantoína ou aos carbapenemes.

Táboa 2. Porcentaxe de illamentos de <i>E. coli</i> en ouriños de orixe comunitaria non sensibles a diferentes antibióticos, por sexo, grupo de idade (en anos) e hospital, en Galicia no bienio 2016/2017.											
	AMP	A+C	CEFO	CEFE	XENTA	CIPRO	FOSFO	NITRO	ERTA	IMIP	COTR
TODOS	49'2	17'8	6'7	5'7	9'1	26'2	3'3	2'4	0'04	0'05	23'9
Sexo											
Home	61'8	26'0	11'0	9'4	13'3	42'7	3'9	3'2	0'08	0'07	31'2
Muller	47'3	16'5	6'1	5'1	8'5	23'6	3'2	2'3	0'03	0'04	22'7
p	<0'001	<0'001	<0'001	<0'001	<0'001	<0'001	0'008	<0'001	0'11	0'37	<0'001
Idade (anos)											
0 a 4	54'1	18'6	2'5	2'1	8'0	7'1	0'8	1'6	0'00	0'00	20'0
5 a 14	45	13'9	1'6	1'1	6'7	7'6	1'5	1'5	0'00	0'00	16'0
15 a 44	43'9	13'9	2'4	2'0	5'5	12'1	1'9	1'4	0'03	0'03	16'1
45 a 64	46'1	16'4	4'6	4'0	7'9	20'1	2'2	2'1	0'04	0'02	20'5
65 a 74	49'5	17'6	6'4	5'2	9'8	26'2	2'8	2'2	0'01	0'03	25'2
75 +	53'1	20'5	10'4	8'8	11'2	37'6	5'0	3'2	0'05	0'08	29'1
p	<0'001	<0'001	<0'001	<0'001	<0'001	<0'001	<0'001	<0'001	0'37	0'02	<0'001
Hospital											
HCVa	nc	24'8	12'3	nc	8'3	32'6	3'7	1'7	nc	nc	29'5
CHOP	48'7	11'9	5'8	3'8	8'3	22'6	3'3	0'5	0'02	0'00	21'2
CHUAC	44'9	9'5	5'5	5'6	8'0	23'5	3'6	2'1	0'09	0'12	22'5
CHUO	55'6	22'8	9'2	8'4	10'6	32'4	4'5	2'5	0'00	0'05	29'2
CHUS	46'7	14'2	6'5	4'4	9'6	23'6	3'1	3'1	0'00	0'00	22'7
CHUVI	50'1	23'3	7'4	6'4	8'7	22'7	3'3	2'3	0'04	0'06	22'4
HULA	49'9	19'1	5'0	4'7	11'6	32'9	2'9	2'1	1'15	0'03	28'3
HFe	51'5	21'3	5'6	5'0	9'3	32'7	2'1	4'5	0'02	0'00	23'3
<p>AMP: ampicilina; A+C: amoxicilina-acedo clavulánico; CEFO: cefotaxima; CEFE: cefepime; XENTA: xentamicina; CIPRO: ciprofloxacino; FOSFO: fosfomicina; NITRO: nitrofurantoína; ERTA: ertapenem; IMIP: imipenem; COTR: cotrimoxazol.</p> <p>HCVa: hospital Comarcal de Valdeorras; CHOP: complexo hospitalario universitario de Pontevedra; CHUAC: complexo hospitalario universitario da Coruña; CHUO: complexo hospitalario universitario de Ourense; CHUS: complexo hospitalario universitario de Santiago; CHUVI: complexo hospitalaria universitario de Vigo; HULA: hospital universitario Lucus Augusti de Lugo; HFe: hospital Arquitecto Marcide de Ferrol.</p>											

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.

Na táboa 2 mírase tamén que a non sensibilidade é maior en homes que en mulleres, e que a diferenza é estatisticamente significativa ($p < 0'0001$) para todos os antibióticos estudados agás para os carbapenems, e a diferenza mantense despois de axustar por idade (datos non amosados), porque, con excepción do ertapenem, para todos os demais antibióticos estudados a non sensibilidade aumenta a medida que o fai a idade, e esa tendencia é estatisticamente significativa (proba de tendencia lineal, $p < 0'05$).

Ora ben, como o 87% dos illados proceden de mulleres, e a prevalencia de non sensibilidade varía entre sexos, a distribución etárea desta prevalencia que se amosa na Táboa 2 reflicte maioritariamente os resultados achados en mulleres. A distribución etárea das prevalencias de non sensibilidade a un conxunto relevante de antibióticos amósanse amósase na Táboa 3.

Táboa 3. Porcentaxe de illamentos de *E. coli* en ouriños de orixe comunitaria non sensibles a diferentes antibióticos, por sexo e grupo de idade (en anos), en Galicia no bienio 2016/2017.

SEXO	HOMES						MULLERES					
	A+C	CEFO	CIPRO	FOSFO	NITRO	COTR	A+C	CEFO	CIPRO	FOSFO	NITRO	COTR
0 a 4	22'8	3'0	5'2	0'7	2'6	16'5	16'8	2'2	7'9	0'8	1'0	21'4
5 a 14	17'6	0'0	5'9	0'0	2'9	19'5	13'6	1'8	7'7	1'6	1'4	16'2
15 a 44	20'2	4'0	25'1	3'2	2'5	22'4	13'4	2'3	11'2	1'8	1'4	15'7
45 a 49	24'5	7'7	26'1	1'9	3'4	19'5	13'8	2'5	12'8	2'2	1'6	16'2
50 a 54	21'8	5'4	26'8	2'4	4'4	25'5	13'7	2'9	16'4	1'6	2'1	18'1
55 a 59	26'3	8'9	38'9	2'4	2'7	33'6	15'1	5'0	19'4	2'4	1'9	20'8
60 a 64	24'0	9'2	39'1	1'9	2'6	29'0	17'0	5'6	22'1	2'2	2'0	22'0
65 +	27'7	13'9	51'6	5'0	3'5	35'1	18'3	8'4	31'4	4'3	2'8	26'8

A+C: amoxicilina-acedo clavulánico; CEFO: cefotaxima; FOSFO: fosfomicina; CIPRO: ciprofloxacino; NITRO: nitrofurantoína; COTR: cotrimoxazol.

Por outra banda, aínda que, como se mira na táboa 2, os hospitais da EOXI de Ourense (CHUO e HCVa) son os que, en xeral, tiveron unha porcentaxe maior de non sensibilidade, feito que podería estar influído pola distribución por idade dos doentes, pódese dicir que entre hospitais non hai diferenzas importantes na sensibilidade aos diferentes antibióticos estudados.

Por outra banda, o 42'9% dos illamentos foron sensibles simultaneamente a todos os antibióticos estudados, e a porcentaxe de illamentos MDR foi do 4'3%, que diminúe ao 2'5% cando se troca ampicilina por amoxicilina con acedo clavulánico.

Como mecanismo de resistencia, no 6'0% dos illamentos detectouse presenza de betalactamasas de espectro ampliado (BLEE, polas súas siglas en inglés), e no 0'24% a de betalactamasas cromosómicas inducibles. O 5'4% dos *E. coli* sensibles a fosfomicina son produtores de BLEE, e os produtores de BLEE teñen unha maior prevalencia de non sensibilidade a fosfomicina (19'9%) que os non produtores ($p < 0'001$).

En 6 illamentos identificouse produción de carbapenemasas: 2 illamentos con carbapenemasas sen especificar illados no CHUVI; 3 de OXA-48, dous no HULA e 1 no CHUAC; e 1 con KPC no hospital comarcal do Barco, que á súa vez asociouse a BLEE.

Comentario. Neste estudo analizouse o patrón de sensibilidade antibiótica dos *E. coli* illados en mostras de ouriños de pacientes ambulatorios remitidas a 8 hospitais públicos galegos, que cobren a maioría dos habitantes de Galicia. Trátase de mostras clínicas e, polo tanto, previsiblemente neles estean sobre-representadas as que proveñen de recorrencias ou de infeccións complicadas, porque moitos cadros iniciais e non complicados son tratados de xeito empírico sen urocultivo previo¹. Nestas circunstancias, pódese esperar un nesgo nos resultados de sensibilidade antibiótica porque nas recorrencias e nas infeccións complicadas é máis frecuente a resistencia¹.

Para minimizar este nesgo, e seguindo a recomendación da “Guía para preparación de informes acumulados de sensibilidades” que elaborou a Sociedade española de enfermidades infecciosas e microbioloxía clínica (SEIMC)⁸, neste estudo analizouse só o primeiro illamento por paciente e ano. Non se fixo deste xeito no estudo de 2011/2012, e esta diferenza podería ser a razón de que en 2016/2017 fose menor a non sensibilidade que en 2011/2012, a todos os antibióticos estudados agás a fosfomicina, que foi semellante nos dous estudos.

A presenza diferencial de mostras procedentes de recorrencias ou de infeccións complicadas entre homes e mulleres e nos diferentes grupos de idade, podería estar na orixe da maior proporción de illados non sensibles observada neste, e noutros estudos⁹⁻¹⁰, nos homes e a medida que aumenta a idade. Pola contra, non se achou ningunha diferenza relevante nas sensibilidades aos antibióticos estudados entre áreas de influenza hospitalaria, polo que os resultados sobre sensibilidade antibiótica deste estudo son válidos para toda Galicia.

Un deles atinxe á selección do antibiótico a empregar no tratamento empírico das IU non complicadas, posto que *E. coli* é o axente etiolóxico responsable da meirande parte dos casos, seguido a moita distancia por outras enterobacterias como *K. pneumoniae* ou *Proteus*¹.

Neste senso, compre salientar o excelente nivel de sensibilidade que manteñen a fosfomicina e a nitrofurantoína, que son os antibióticos de elección para o tratamento empírico das cistites non complicadas das mulleres que non están embarazadas. Pola contra, non pode recuperar esta condición o cotrimoxazol, posto que para iso os seus niveis de non sensibilidade deberían ser inferiores ao 20%¹¹, e son do 24%.

Este resultado de non sensibilidade a cotrimoxazol complica a selección do antibiótico para o tratamento empírico da cistite non complicada nos homes, xa que a non sensibilidade do 26% do outro grupo antibiótico de primeira elección¹¹, o das fluoroquinolonas, supera con moita claridade o 10% que limita o seu uso empírico¹¹. Nestas circunstancias, haberá que pedir sempre unha mostra para urocultivo.

Se houbese que iniciar un tratamento antes de coñecer o resultado do urocultivo, empregárase unha cefalosporina de terceira xeración por vía oral (cefditoreno, cefixima)¹². Ora ben, cando se coñeza o resultado do antibiograma, o tratamento adecuarase á sensibilidade do microorganismo illado¹². Se a cepa é sensible, preferirase o cotrimoxazol e, despois, unha fluoroquinolona.

O resultado da non sensibilidade a fluoroquinolonas compromete tamén o tratamento empírico oral das pielonefrites non complicadas en monoterapia, xa que son as únicas que para esta situación contemplan guías como a de manexo da infeccións urinarias da European Association of Urology (EAU)¹¹. Neste senso, a non sensibilidade ás cefalosporinas estudadas fica claramente por baixo do 10% na muller e preto do 10% nos homes.

Polo demais, a fosfomicina é o antibiótico de elección para a cistite non complicada en idade pediátrica.

Neste estudo empregouse unha definición de MDR que é unha modificación da que empregan Arana et al¹², xa que en lugar de amoxicilina empregouse ampicilina, e achouse unha MDR do 4'3%, semellante a achada por Arana et al¹³ nos anos 2011 a 2014 na Comunidade Autónoma de Madrid, 4'6%. Ao substituír a ampicilina pola amoxicilina con acedo clavulánico a MDR descende ao 2'5%.

Pola súa banda, a non sensibilidade a carbapenemes é pouco frecuente (<1%), aínda que se duplicase en 2017 a respecto de 2016. Con todo, a non sensibilidade de *E. coli* en ouriños é inferior á observada con mostras invasoras en 2015/2016¹⁴.

Para rematar, no que atinxe aos mecanismos de resistencia, só houbo 6 illamentos produtores de carbapenemasas, mentres a presenza de BLEE acadou o 6% dos illados, e, entre eles, a non sensibilidade a fosfomicina é superior á observada no resto de illados.

Bibliografía.

- ¹ Alós JI. Epidemioloxía y etiología de la infección urinaria comunitaria en adultos. Sensibilidade antimicrobiana de los principais uropatógenos y significado clínico de la resistencia. En: Infección del tracto urinario. E. Salvat, 2013 [Accedido a través da páxina web da SEIMC nesta [ligazón](#)]
- ² O'Brien VP et al. Drug and vaccine development for the treatment and prevention of urinary tract infection. *Microbiol Spectr* 2016; vol 4, nº 1: doi: 10.1128/microbiolspec.UTI-0013-2012.
- ³ Sobel JD, Kaye D. Urinary tract infections. En: Mandell, Douglas, Bennett's. Principles and Practice of Infectious Diseases. Eighth ed. Elsevier ed 2015.
- ⁴ Terlizzi ME et al. Uropathogenic Escherichia coli (UPEC) infections: virulence factors, bladder responses, antibiotic, and non-antibiotic antimicrobial strategies. *Frontiers in Microbiol* 2017; 8: 1566
- ⁵ Micali S et al. Cranberry and recurrent cystitis: more than marketing? *Crit Rev Food Sci Nutr* 2014; 54: 1063-1075.
- ⁶ Treviño M et al. Vigilancia de la sensibilidade a antimicrobianos de Escherichia coli produtor de infecciones del tracto urinario comunitarias en Galicia. *Rev Esp Quimioter* 2016; 29: 86-90.
- ⁷ DXSP. Aproximación ao uso de antibióticos en Galicia durante 2016. *Boletín Epidemiolóxico de Galicia* 2017; vol. XXIX, nº 5.
- ⁸ Calvo Montes J et al. Preparación de informes acumulados de sensibilidade a los antimicrobianos. 51. Martínez-Martínez L (coordinador). Procedimientos en Microbiología Clínica. Cercenado Mansilla E, Cantón Moreno R (editores). Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) 2014.
- ⁹ Aguinaga A et al. Uncomplicated urinary tract infections. Antimicrobial susceptibility in Navarre. *An Sist Sanit Navar* 2018; 41: 17-26.
- ¹⁰ Guneysel O et al. Trimethoprin-sulfamethoxazole resistance and fosfomycin susceptibility rates in uncomplicated urinary tract infections: time to change the antimicrobial preferences. *Acta Clin Croat* 2016; 55: 49-57.
- ¹¹ Bonkat G et al. Urological Infections. European Association of Urology Guidelines 2018. [\[Ligazón\]](#)
- ¹² Mensa J et al. Guía terapéutica antimicrobiana 2018. Editorial Antares, Barcelona.
- ¹³ Arana DM et al. Evolution of antibiotic multiresistance in Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae isolates from urinary tract infections: A 12-years analysis (2003-2014). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2017; 35: 293-298.
- ¹⁴ Informe SOGAMIC sobre resistencias a antimicrobianos en Galicia. Anos 2015 e 2016. [\[Ligazón\]](#).