

APROXIMACIÓN AO USO AMBULATORIO DE ANTIBIÓTICOS EN GALICIA DURANTE 2014..... páxina 1

AS RESISTENCIAS A ANTIMICROBIANOS NOS ÚLTIMOS ANOS: DE EUROPA A GALICIA..... Páxina 8

APROXIMACIÓN AO USO AMBULATORIO DE ANTIBIÓTICOS EN GALICIA DURANTE 2014

Introdución. Para estudar o uso de antibióticos, a OMS recomenda empregar os "antibacterianos para uso sistémico", e expresalo en dose habitante día (DHD), que se define como dose diaria definida (DDD) por 1.000 habitantes e día. A DDD é a media asumida da dose diaria de mantemento para a súa indicación principal en adultos. A clasificación ATC/DDD, que ten os antibióticos sistémicos agrupados na rúbrica J01, proporciona a DDD para cada presentación farmacéutica dos distintos antibióticos, que é un valor fixo para cada unha delas establecido por expertos. A DHD calcúlase coa DDD e o número de envases vendidos de cada presentación, referidos a unha poboación e período tempo determinados.

De todos os xeitos, como a DHD infraestima o uso cando a duración do tratamento é curta (por exemplo, azitromicina a respecto doutros antibióticos) e o sobreestima cando é longa (por exemplo, amoxicilina-clavulánico), ten interese tamén expresar o uso como número de envases prescritos por poboación e tempo; por exemplo, en envases por mil habitantes ao mes (EHM)¹.

Así pois, para analizar o uso ambulatorio de antibióticos en Galicia calculouse o número de DHD, e nalgún caso de EHM, do grupo J01 ATC/DDD durante o ano 2014, tomando a poboación do Padrón municipal de habitantes deste ano². Os datos de uso proceden exclusivamente das receitas facturadas con cargo ao Sistema Nacional de Saúde (SNS), e proporcionounos a subdirección xeral de Farmacia.

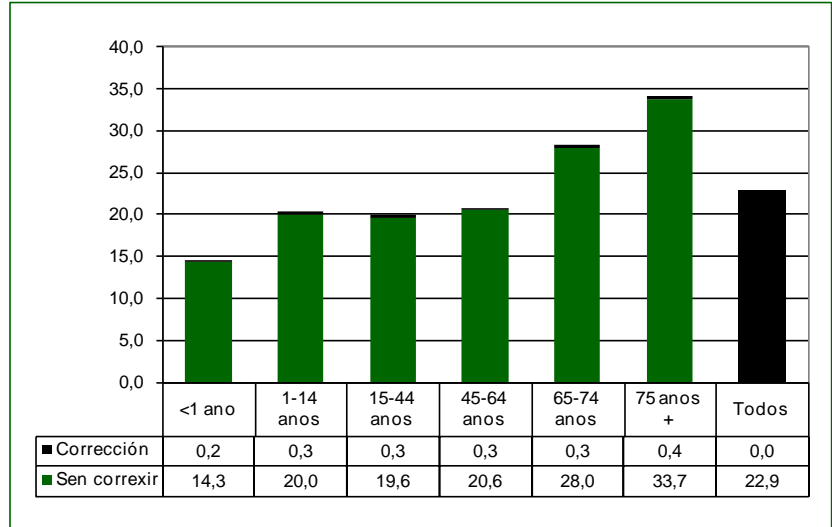
Resultados. O uso global de antibióticos do grupo J01 en Galicia durante 2014, con datos de facturación do SNS, foi de 22'9 DHD ou de 60'8 EHM.

Resultados por idade, sexo, estacionalidade e área xeográfica. Existe un problema que impide coñecer a verdadeira DHD por idade e sexo no ano estudado, que é a ausencia destes datos para o 1'4% das DDD. Sen eles, as DHD calculadas serían unha subestimación das verdadeiras, polo que haberán de ser corrixidas asumindo unha distribución de idade e sexo para as DDD que carecen destes datos. A corrección máis sinxela asume que estas DDD teñen a mesma distribución de idade e sexo que as DDD nas que se coñecen ambos. Non obstante, non parece aconsellable aplicar esta corrección, porque as DDD nas que non se coñecen nin sexo nin idade proceden de receitas de pensionista e de traballadores activos cunha distribución (38 e 62%, respectivamente) diferente á observada nas DDD das que si se coñece sexo e idade (44 e 56%), feito que suxire unha distribución de idade diferente entre ambos os dous tipos de DDD. Por iso, decidiuse corrixir as DHD coas estimadas asumindo que as DDD con idade e sexo descoñecido tiñan a mesma distribución de idade, sexo e tipo de receita que as DDD con idade e sexo coñecido.

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 1. DHD corrixida e sen corrixir (ver o texto) por grupo de idade en Galicia durante 2014.

Só receitas do SNS.



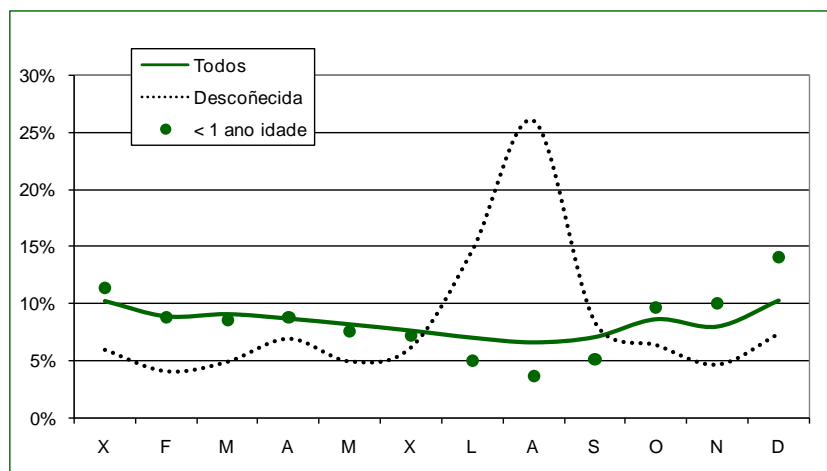
Os valores por idade, corrixidos e sen corrixir, para 2014 móstranse na figura 1, na que se observa como a DHD medra a medida que o fai a idade. Os valores corrixidos para varóns e mulleres son: 21'2 e 24'5 DHD, respectivamente, que a respecto dos valores sen corrixir supoñen un aumento de 0'3 e 1'6 DHD en varóns e mulleres. Mais a diferenza ente sexos depende nun 84% das diferentes estruturas de idade (a DHD dos varóns axustada á distribución etárea das mulleres é de 24'0 DHD).

A prescrición de antibióticos amosa unha lixeira compoñente estacional, con valores menores durante os meses de verán e maiores nos meses fríos (Figura 2), que se pode resumir nun coeficiente de variación intermensual (CV) do 14%. Non hai diferenza no comportamento estacional nas prescricións para homes e mulleres, pero si teñen unha estacionalidade máis marcada as destinadas aos máis novos, con CV do 35 e do 29% nos de menos de 1 ano (Figura 2) e nos de 1 a 14 anos de idade, respectivamente; e téñena tamén certos grupos antibióticos como o de macrólidos, lincosamidas e estreptograminas (MALIES), cun CV do 24%, ou os aminoglucósidos cun CV do 21%. Pola contra, hai grupos que apenas teñen variación estacional como o de sulfonamidas e trimetoprim (CV=5%) e mais o de outros antibióticos (CV=7%).

Compre salientar que a maior variación estacional está asociada ás receitas que non teñen a idade e o sexo do destinatario, cun CV do 75%, que se concentran nos meses de verán, especialmente no de agosto, como se pode mirar na figura 2, feito que suxire que esta ausencia de datos está asociada ao turismo.

Figura 2. Distribución mensual (%) das DDD de todas as receitas de antibióticos, das receitas que non teñen asociada a idade e o sexo do doente e das receitas dos de menos de 1 anos de idade, en Galicia durante 2014.

Só receitas do SNS.



Polo demais, o problema dos datos ausentes fai imposible corrixir as DHD observadas nas distintas áreas xeográficas, e non se mostran porque só poderían inducir erros. En concreto, falta o dato da área de prescrición no 17% das DDD (no 20% nas recitas para os homes e no 15% para as mulleres, cun rango de variación entre o 13 e o 20% segundo o grupo de idade), que se mantén estable ao longo do ano (CV= 8%).

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.

Resultados por antibiótico. Como se observa na táboa 1, os antibióticos de uso sistémico máis usados en 2014 foron os do grupo terapéutico das penicilinas, que supuxeron o 60% das DHD totais. No grupo de idade onde o seu uso é proporcionalmente maior, os menores de 1 ano, supuxeron o 80%, mentres no grupo onde é proporcionalmente menor, o de 75 anos e máis, supuxeron o 46% (ver a figura 3).

Ás penicilinas séguenlle as quinolonas, que supuxeron o 12% das DHD (o 24% nos de 75 e máis anos de idade, ver a figura 3), e as cefalosporinas e os MALIES, que supuxeron un 10% cada un. Estes catro grupos dan conta do 92% das DHD, unha porcentaxe que por idade varía do 98% en idade pediátrica (na que practicamente non se empregan as quinolonas), e preto do 91% no resto de grupos de idade (Figura 3).

Entre os menos usados fican as combinacións de antibióticos, que en xullo deixaron de ser financiadas polo SNS e, polo tanto, de aparecer nestes datos. Ao ter isto en conta o valor da táboa pode confundir, xa que é semellante ao de 2013, mais é un efecto do redondeo, en 2014 diminuíu de 0'13 a 0'06 DHD.

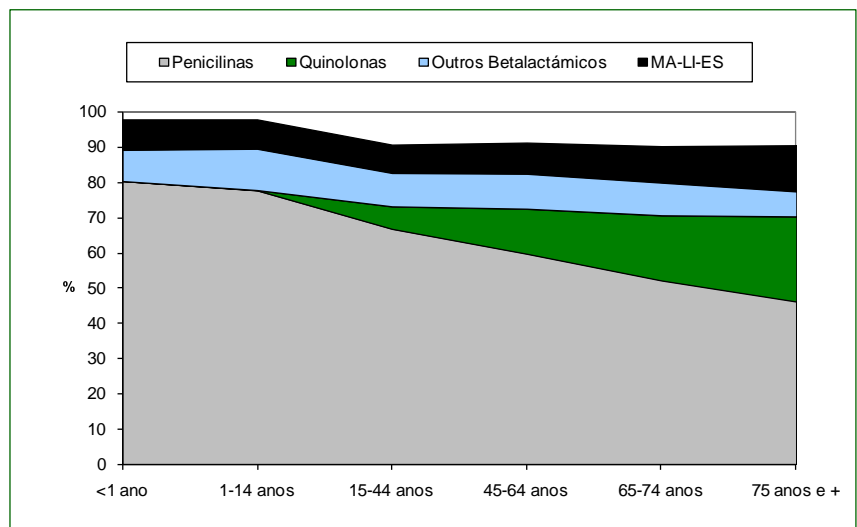
Grupo terapéutico	2013	2014	Principio activo	2013	2014
Penicilinas (beta-lactámicos)	12'6	13'8	Amoxicilina e inhibidor	9'6	10'5
Quinolonas	2'8	2'8	Amoxicilina	2'8	3'1
Outros beta-lactámicos. Cefalosporinas	2'1	2'2	Cefuroxima	1'5	1'6
Macrólidos, lincosamidas e estreptograminas	2'1	2'2	Azitromicina	1'4	1'5
Tetraciclina	0'8	0'9	Levofloxacino	1'0	1'2
Outros	0'5	0'5	Ciprofloxacino	1'1	1'0
Sulfonamidas e trimetoprim	0'5	0'5	Doxiciclina	0'5	0'8
Combinacións	0'1	0'1	Claritromicina	0'6	0'5
Aminoglucósidos	0'0	0'0	Sulfadimetoxina	0'4	0'5

Na páxina web da DXIXSP hai un Documento anexo con datos ampliados (DADA) que contén as DDD por grupo terapéutico e mes en Galicia durante 2014. Polo demais, compre salientar que os datos da figura 3 non foron corrixidos, e con iso asúmese que a ausencia do dato idade non depende de (non está asociada ao) grupo terapéutico; é dicir, poden faltar máis DDD dun grupo de idade que de outro, pero a ausencia non afecta á frecuencia dos grupos terapéuticos en cada grupo etáreo.

Figura 3. Frecuencia relativa (%) das DDD dos catro grupos terapéuticos máis usados en Galicia durante 2014, por grupo de idade.

Só receitas do SNS.

Nota: MALIES: macrólidos, lincosamidas e estreptograminas



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.

Como tamén se observa na táboa 1, o principio activo máis usado foi, a unha gran distancia do resto, a amoxicilina-clavulánico, que en 2014 supuxo o 46% das DHD totais, mentres o seguinte, a amoxicilina, supuxo só un 14%. Os nove principios activos que se mostran na táboa son responsables do 90% das DHD de 2014, e dos que non están incluídos ningún supera o 2% das DHD do ano. Na páxina web da DXIXSP hai un DADA coas DDD por principio activo e mes en Galicia durante 2014.

Unha aproximación á calidade do uso. En 2007, a rede ESAC-Net (*European Surveillance of Antimicrobial Consumption*³) publicou unha listaxe de 12 indicadores (ver a táboa 2) co obxectivo de aproximar a calidade do uso ambulatorio de antibióticos en Europa⁴. Esta lista permite avaliar a calidade do uso en función da posición que se ocupa a respecto dos outros países. Como referencia propón a distribución dos valores de cada un dos indicadores en 2004, confeccionada cos datos que proporcionaron 21 países europeos, entre os que se atopaba España⁵.

Na táboa 2 móstranse tamén os valores dos indicadores para Galicia en 2014 e o cuartil que ocupan os valores de 2012, 2013 e 2014 na distribución europea de 2004 en cadanseu indicador, que en termos de calidade interprétase como que esta é mellor canto máis preto estea do cuartil 1. Neste senso obsérvase que en 2014 nove dos doce indicadores fican no cuarto cuartil, que é o de peor calidade relativa, e que só o de uso de MALIES (en DHD) e a variación estacional no uso do conxunto dos antibióticos fican nun cuartil de boa calidade. Ademais, como se observa na táboa indicados con asteriscos, os valores de tres indicadores en propiedade non fican no cuarto cuartil, xa que saen do rango definido polos países dos que se tomaron os datos para establecer as distribucións en 2004.

Indicador	VALOR	CUARTIL		
	2014	2012	2013	2014
1. Consumo de antibacterianos de uso sistémico (J01) expresado en DHD	22'91	3	3	4
2. Consumo de penicilinas (J01C) expresado en DHD	13'84	4	4	*
3. Consumo de cefalosporinas (J01D) expresado en DHD	2'18	3	3	3
4. Consumo de MALIES (J01F) expresado en DHD	2'18	2	2	2
5. Consumo de quinolonas (J01M) expresado en DHD	2'79	4	4	4
6. Consumo de penicilinas sensibles a β -lactamasa (J01CE) como % [a]	0'20	4	4	4
7. Consumo de combinacións de penicilinas (J01CR) como % [a]	45'76	*	*	*
8. Consumo de cefalosporinas de 3ª e 4ª xeración (J01DD+DE) como % [a]	2'38	4	4	4
9. Consumo de fluoroquinolonas (J01MA) como % [a]	12'12	*	4	4
10. Consumo de PECEMA de amplo espectro / de espectro reducido [b]	152'84	*	*	*
11. Variación estacional do consumo de antibacterianos sistémicos (J01) [c]	20'60	2	2	2
12. Variación estacional do consumo de quinolonas (J01M) [c]	23'28	4	4	4

MALIES: Macrólidos, lincosamidas e estreptograminas.
PECEMA: Penicilinas, cefalosporinas e macrólidos.
[a] “%” fai referencia ao consumo total de antibióticos de uso sistémico (J01) en DHD.
[b] Cociente entre (J01[CR+DC+DD+(F-FA01)]) e [J01(CE+DB+FA01)]
[c] A variación estacional calcúlase como o cociente entre os trimestres fríos (outubro a decembro e xaneiro a marzo) e de máis calor (xullo a setembro e abril a xuño), dun período de 1 ano que comeza en xullo e remata no mes de xuño do ano seguinte: [DDD(fríos)/DDD(quentes)-1]*100.
(*): Exceden o valor superior da distribución de valores de 2004.

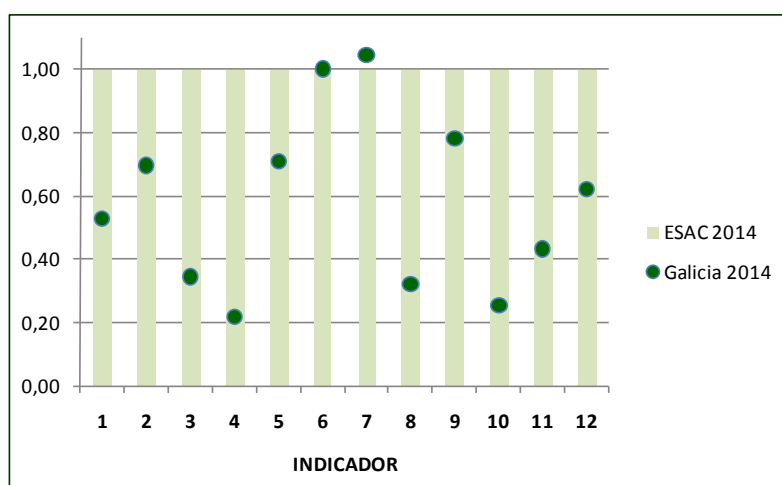
Emprégase este sistema de clasificación en cuartís porque permite controlar o impacto dos valores extremos, mais por isto mesmo ao informar só da posición relativa nun conxunto de países non informa da posición do uso na distribución de consumo dos diferentes países, como fai a figura 4, na que o consumo en Galicia durante 2014 compárase co uso durante 2013 nos 30 países europeos que enviaron datos a ESAC-Net³.

Pola grande diferenza nos valores dos distintos indicadores (ver por exemplo a de Galicia na táboa 2), na figura 4 os valores están estandarizados, para cada indicador, co valor do país que ten o maior consumo no 1 e o de menor no 0, agás no indicador número 6 (consumo de penicilinas sensibles a beta-lactamasa, J01CE) no que os valores estandarizados están invertidos porque nel os máis elevados son os asociados á maior calidade. Os valores estandarizados de Galicia, G'_i , calculáronse do xeito seguinte: $G'_i = (M_i - m_i) / (G_i - m_i)$, onde M_i , m_i e G_i son, respectivamente, os valores máximo e mínimo do indicador "i" nos 30 países de referencia e en Galicia. O indicador número 6 calculouse como $G'_{6} = (m_6 - M_6) / (M_6 - G_6)$.

Figura 4. Posición relativa do valor dos indicadores da calidade do uso en Galicia durante 2014 a respecto dos valores máximo (1) e mínimo (0) de uso nos 30 países europeos que enviaron datos de 2013 á ESAC-Net.

Os valores están estandarizados e o número do indicador corresponde co da táboa 2.

En Galicia, só receitas da SNS.



A panorámica que amosa a figura 4 non é a mesma que a que amosa a táboa 2, mais as dúas sinalan que en Galicia hai un uso relativo (a respecto do conxunto de antibióticos) deficiente de penicilinas sensibles a beta-lactamasa e outro excesivo de combinacións de penicilinas (fundamentalmente de amoxicilina con ácido clavulánico). En concreto, o valor acadado en Galicia por este último indicador supera aos dos outros 30 países e, por iso, o seu valor estandarizado supera o 1.

Coincide tamén a clasificación da Figura 4 coa da táboa 2 en que o uso máis axeitado é o de MALIES, mentres no resto de indicadores a figura 4 suxire para Galicia un uso mellor que os datos da táboa 2, especialmente no uso relativo de cefalosporinas de 3ª e 4ª xeración, a respecto do conxunto de antibióticos, e do uso relativo de PECEMA (penicilinas, cefalosporinas e macrólidos) de amplo espectro a respecto das de baixo espectro, mais este último indicador serve para ilustrar o feble que é a comparativa que se resume na figura 4: como o valor máximo do indicador acadada, en Grecia, 606%, o valor estandarizado para Galicia é 0'25 (para 153%, ver a táboa 2) cando só hai tres países dos 30 con valores máis elevados que Galicia, e o que segue a Galicia ten só o 80% (ao que lle corresponde un valor estandarizado de 0'13).

Comentario. O uso ambulatorio de antibióticos en Galicia medido exclusivamente con receitas do SNS e como DHD medrou en 2014 un 7% a respecto do de 2013⁶, e superou o valor observado en 2007, que é o ano de maior uso dende que se fai este informe de seguimento⁷. O ascenso foi lixeiramente maior nas mulleres, e observouse en todos os grupos de idade, dende o 13% nos de menos de 1 ano ata o 2% nos de 1 a 14 anos. Pola contra, medido como EHM, o uso en 2014 diminuíu un 3% a respecto de 2013 e un 24% a respecto de 2007.

En 2014 observouse, a respecto de 2013, un aumento na DHD de todos os grupos terapéuticos agás no de quinolonas e o de combinacións de antibióticos, que descendeu porque a partir de xuño deixaron de ser financiadas polo SNS. Especialmente rechamantes foron os aumentos do 21 e do 15% en aminoglucósidos e tetraciclina, respectivamente. De todos xeitos, o grupo máis consumido é o de penicilinas, que supuxeron o 60% das DHD do ano 2014.

Os principios activos como maior DHD en 2014 son practicamente os mesmos que nos últimos anos. A respecto de 2013 medrou a DHD de todos agás a de ciprofloxacino e de claritromicina. O de maior DHD segue a ser a amoxicilina con clavulánico, que supuxo o 46% das DHD en 2014.

Como non podía ser doutro xeito, esta panorama repercute nos indicadores de calidade, e o aumento do uso observado en 2014 propiciou que o uso ambulatorio total de antibióticos –con receitas do SNS–, que nos últimos anos ficaba no terceiro cuartil, pasase ao cuarto cuartil, o de peor calidade, no que fican tamén o uso de penicilinas e quinolonas, e os usos relativos de penicilinas sensibles a beta-lactamasas, de fluoroquinolonas e a variación estacional de quinolonas, mentres o uso total de penicilinas e o uso relativo de combinacións de penicilina (amoxicilina con inhibidor) e de PECEMA de amplo espectro mesmo saen do rango de valores utilizado para establecer a clasificación en cuartís. Pola contra, parece axeitado o uso total de cefalosporinas (aínda que non o é o relativo de cefalosporinas de 3ª e 4ª xeración), e de MALIES.

Estes datos suxiren, coa precaución debida ao xeito no que foron concibidos os indicadores⁴⁻⁵, que segue a haber un uso excesivo de penicilinas, en concreto de amoxicilina con inhibidor, un uso relativamente deficiente de penicilinas sensibles a β -lactamasa (Bencilpenicilinas, Fenoximetilpenicilinas), e un uso excesivo de cefalosporinas de 3ª e 4ª xeración e de fluoroquinolonas.

Unha das precaucións que hai que ter co uso dos indicadores é que non teñen en conta a distribución por idade e sexo da poboación, xa que ambas as dúas variables están moi asociadas ao uso. É esta unha consideración especialmente relevante para Galicia, que ten unha poboación moi envellecida, polo que se procedeu a comparar os datos de uso de Galicia cos dunha poboación máis nova, como a de España. Coas DHD de Galicia en 2014 e coa poboación de España en 2014 obtéñense unhas DHD totais para España de 22'24, superior ás 21'65 observadas en España en 2014.

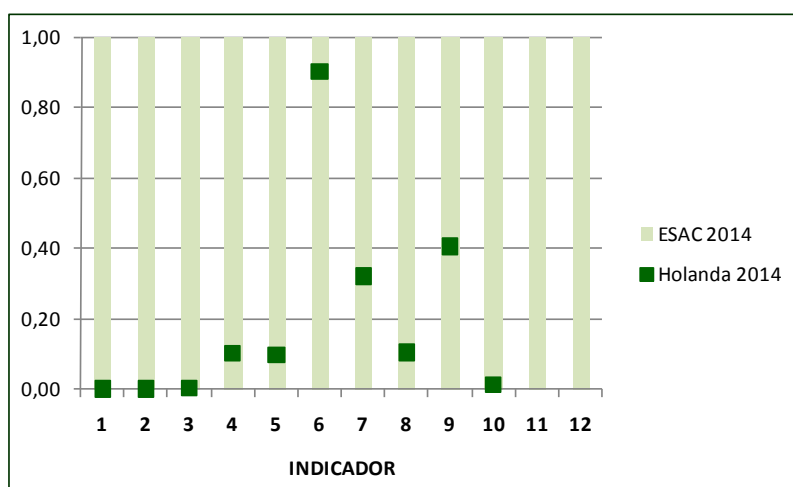
Por outra banda, se en lugar de establecer a posición de Galicia en cada un dos indicadores de calidade na distribución de referencia (táboa 2) se comparan cos valores dos diferentes países de Europa, a panorama é lixeiramente mellor, pero volve a incidir nun deficiente uso de penicilinas sensibles a beta-lactamasa e outro excesivo de combinacións de penicilinas, en concreto de amoxicilina con ácido clavulánico.

Ora ben, esta aproximación pódese empregar para ver que outro tipo de uso é posible, como o de Holanda en 2014, que se amosa na figura 5: comparado cos dos outros 29 países europeos, os valores de practicamente todos os indicadores de Holanda apuntan ao uso de maior calidade, agás o uso relativamente deficiente de penicilinas sensibles a beta-lactamasas. Ademais, hai que ter presente que os datos de Holanda son de venda en farmacia, polo que son unha mellor aproximación ao uso total de antibióticos pola poboación do que son as receitas do SNS., que, por grande que sexa, son só unha fracción dos antibióticos dispensados.

Figura 5. Posición relativa do valor dos indicadores da calidade do uso en Holanda durante 2013 a respecto dos valores máximo (1) e mínimo (0) de uso nos 30 países europeos que enviaron datos de 2013 á ESAC-Net.

Os valores están estandarizados e o número do indicador corresponde co da táboa 2.

Os datos de Holanda son de venda en farmacia e non constan os dos indicadores 11 e 12.



En resumo, de vulgar por estes resultados, urxe especialmente un uso ambulatorio máis coidadoso de:

- combinacións de penicilinas, en concreto de amoxicilina con inhibidor,
- fluoroquinolonas, e
- cefalosporinas de terceira e cuarta xeración.

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.
- ² Instituto galego de Estatística: <http://www.ige.eu/>
- ³ ESAC-Net: [ligazón á páxina web](#).
- ⁴ Coenen S et al. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): quality indicators for outpatient antibiotic use in Europe. *Qual Saf Health Care* 2007;16:440-445.
- ⁵ Adriaenssens N et al. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): quality appraisal of antibiotic use in Europe. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66 Suppl 6: vi71–vi77.
- ⁶ DXIXSP. Aproximación ao consumo de antibióticos en Galicia durante 2013. *Boletín Epidemiolóxico de Galicia* 2014; vol. XXVI, nº 5.
- ⁷ DXIXSP. Aproximación ao consumo de antibióticos en Galicia durante 2007 e 2008. *Boletín Epidemiolóxico de Galicia* 2010; vol. XXIII, nº 1.

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 *Pseudomona 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.

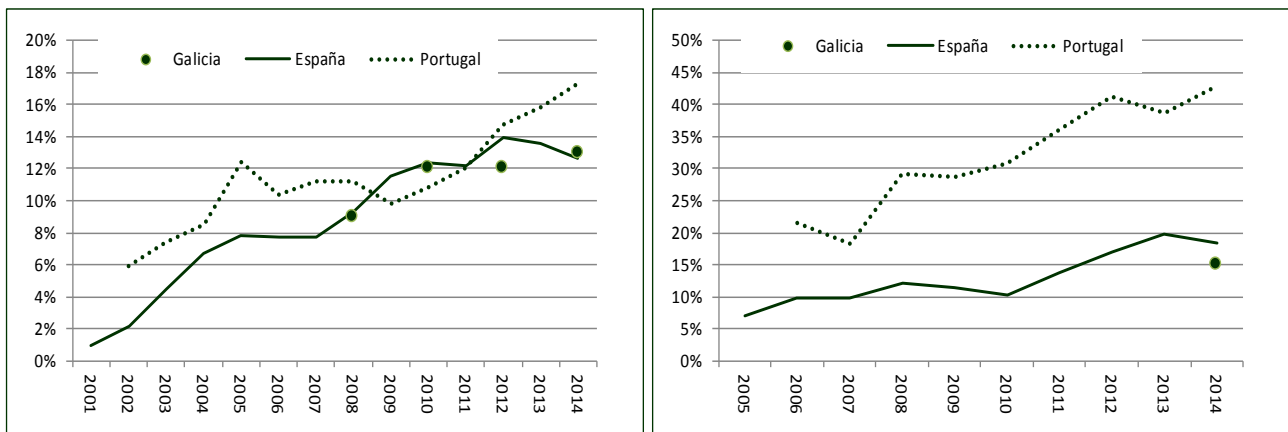
Bacterias gram negativas e cefalosporinas de terceira xeración. Para as bacterias gram-negativas a situación é especialmente preocupante, con porcentaxes de resistencia elevados e, en moitos casos, en aumento en moitas partes de Europa. No cuatrienio 2011-2014, a resistencia a cefalosporinas de terceira

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.

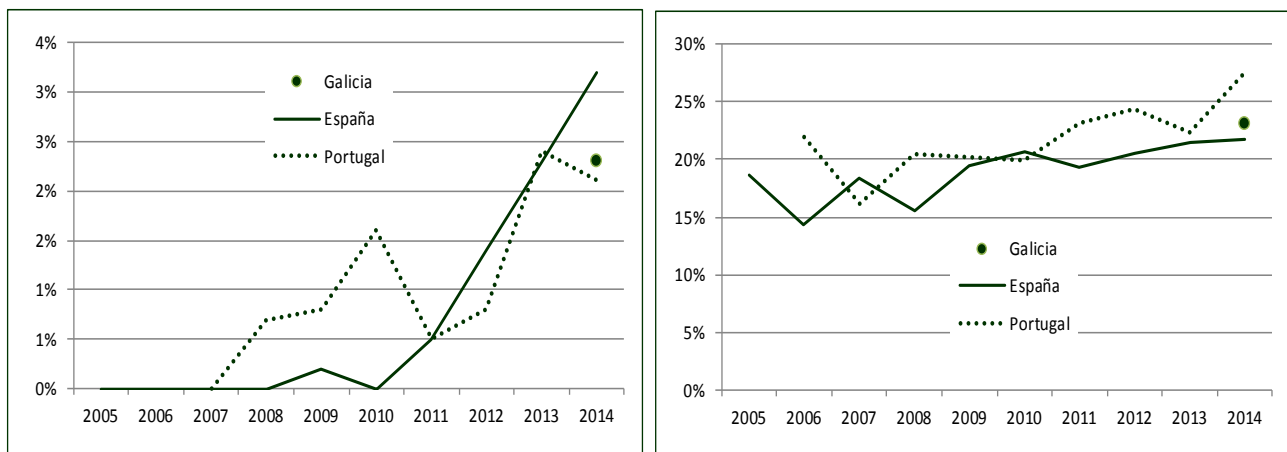
Bacterias gram negativas e carbapenemes. Mentres a media europea da proporción de resistencia a carbapenemes foi, en 2014, do 7'3% para *K. pneumoniae*, mantívose moi baixa en *E. coli* (0'1%). Para *K. pneumoniae* observáronse grandes variacións entre países, coas porcentaxes de resistencia oscilando

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 ficaban 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.

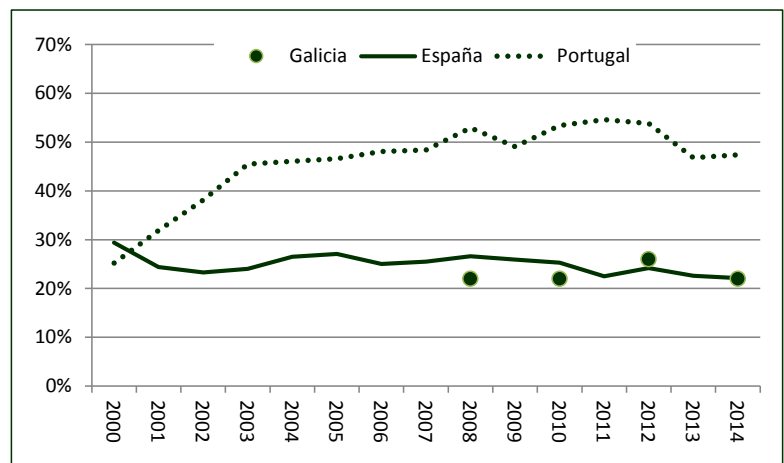
En Portugal, describíronse só casos illados ou casos nun único hospital. As EPC predominantes son as enterobacterias produtoras de KPC, mais recentemente tamén se informou da presenza de enterobacterias produtoras de OXA-48^{13,14}. Na táboa 1b hai un resumo de situación.

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 indistinguíbles) nunha única institución.	2a
Abrochos esporádicos	Abrochos hospitalarios non relacionados (<i>ie</i> , 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

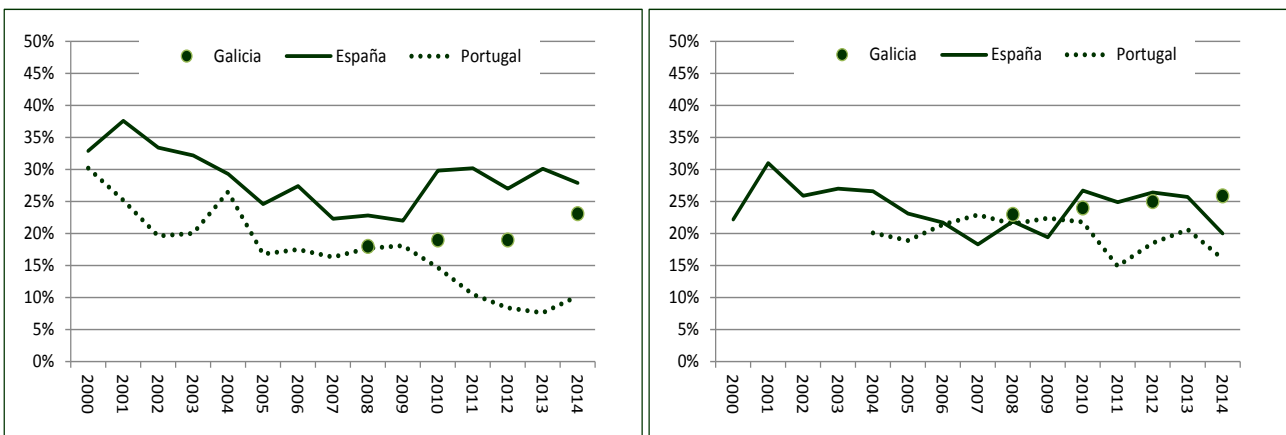
Táboa 1b. Resumo de situación do grao de difusión xeográfica das enterobacterias produtoras de carbapenemasas, en conxunto e polo mecanismo de resistencia, en España e Portugal. Maio de 2015 (Referencia: 6)		
Estado	Mecanismo de resistencia	Estadio
España	Enterobacterias produtoras de carbapenemasas (EPC)	4
	Carbapenemasa de <i>Klebsiella pneumoniae</i> (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 <i>Klebsiella pneumoniae</i> (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 urxente 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.



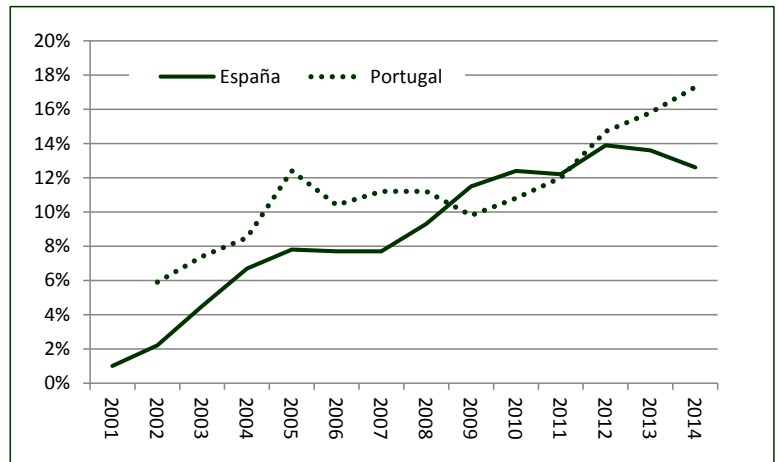
En 2014 confirmouse no conxunto de Europa á tendencia significativamente crecente dos tres anos anteriores na porcentaxe media de resistencia a vancomicina en *E. faecium*. O futuro desenvolvemento de cepas resistentes á vancomicina en *E. faecium* en Europa require moita atención, xa que o número de 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. *Boletín Epidemiolóxico de Galicia* 2015; vol XXVII, nº 1.
 - ⁶ Albiger B et al. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Europe: assessment by national experts from 38 countries, May 2015. *Eurosurveillance* 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? *Enferm Infecc Microbiol Clin* 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. *Antimicrob Agents Chemother*. 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. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57(12): 6344-7.
 - ¹⁰ Seara N et al. Interhospital spread of NDM-7-producing *Klebsiella pneumoniae* belonging to ST437 in Spain. *Int J Antimicrob Agents* 2015; 46(2):169-73.
 - ¹¹ Zujčić Atalić V et al. Diversity of carbapenemases in clinical isolates of Enterobacteriaceae in Croatia--the results of a multicentre study. *Clin Microbiol Infect*. 2014; 20(11): 894-903.
 - ¹² Zarfel G et al. Emergence of New Delhi metallo-β-lactamase, Austria. *Emerg Infect Dis* 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. *Antimicrob Agents Chemother* 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. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58(12): 7613-4. DOI.