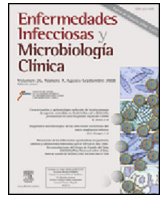




Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Original breve

Tendencia y estacionalidad de las resistencias de *Escherichia coli* comunitarios y su relación dinámica con el consumo de antimicrobianos mediante modelos ARIMA



María Ángeles Asencio Egea^{a,*}, María Huertas Vaquero^a, Rafael Carranza González^a, Óscar Herráez Carrera^b, Olga Redondo González^c y Ángel Arias Arias^c

^a Laboratorio de Microbiología, Hospital General La Mancha Centro, Alcázar de San Juan, Ciudad Real, España

^b Unidad de Calidad del Laboratorio, Hospital General La Mancha Centro, Alcázar de San Juan, Ciudad Real, España

^c Unidad de Apoyo a la Investigación, Hospital General La Mancha Centro, Alcázar de San Juan, Ciudad Real, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 14 de julio de 2017

Aceptado el 5 de octubre de 2017

On-line el 6 de diciembre de 2017

Palabras clave:

Tendencia
Estacionalidad
Resistencias
Escherichia coli
Consumo de antibióticos
Atención primaria

R E S U M E N

Introducción: Estudiamos la tendencia y estacionalidad de las resistencias en *Escherichia coli* comunitario y se cuantifica su asociación con el uso previo de determinados antibióticos.

Métodos: Estudio de series temporales de las resistencias de aislados comunitarios de *E. coli* y su relación con el consumo de antibióticos en un área de primaria durante 2008-2012. La tendencia y estacionalidad de las resistencias se estudiaron mediante regresión de Poisson.

Resultados: Se observó un aumento significativo de la resistencia promedio de *E. coli* a cefalosporinas, nitrofurantoína y aminoglucósidos. La estacionalidad de las resistencias fue significativa en otoño-invierno para amoxicilina-ácido clavulánico y ciprofloxacino. Observamos un retardo de 7, 10 y 12 meses entre el consumo de cotrimoxazol ($p < 0,038$), fosfomicina ($p < 0,024$) y amoxicilina-ácido clavulánico ($p < 0,015$), respectivamente, y la aparición de resistencias.

Conclusiones: Detectamos un retardo medio de 10 meses entre la utilización de amoxicilina-ácido clavulánico, cotrimoxazol y fosfomicina, y la aparición de cepas resistentes de *E. coli* comunitarios.

© 2017 Elsevier España, S.L.U.

y Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Todos los derechos reservados.

Trend and seasonality of community-acquired *Escherichia coli* antimicrobial resistance and its dynamic relationship with antimicrobial use assessed by ARIMA models

A B S T R A C T

Introduction: We studied the trend and seasonality of community-acquired *Escherichia coli* resistance and quantified its correlation with the previous use of certain antibiotics.

Methods: A time series study of resistant community-acquired *E. coli* isolates and their association with antibiotic use was conducted in a Primary Health Care Area from 2008 to 2012. A Poisson regression model was constructed to estimate the trend and seasonality of *E. coli* resistance.

Results: A significant increasing trend in mean *E. coli* resistance to cephalosporins, aminoglycosides and nitrofurantoin was observed. Seasonal resistance to ciprofloxacin and amoxicillin-clavulanic acid was significantly higher in autumn-winter. There was a delay of 7, 10 and 12 months between the use of cotrimoxazole ($P < 0.038$), fosfomycin ($P < 0.024$) and amoxicillin-clavulanic acid ($P < 0.015$), respectively, and the occurrence of *E. coli* resistance.

Keywords:

Trend
Seasonality
Antimicrobial resistance
Escherichia coli
Antimicrobial use
Primary healthcare

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: marian.asencio@yahoo.es (M.Á. Asencio Egea).

Conclusions: An average delay of 10 months between the previous use of amoxicillin-clavulanic acid, cotrimoxazole and fosfomicin and the appearance of resistant community-acquired *E. coli* strains was detected.

© 2017 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. All rights reserved.

Introducción

El aumento de las infecciones por microorganismos multirresistentes, que tanta alarma está creando por su elevada morbilidad y gasto sanitario¹ se ha relacionado frecuentemente con la elevada presión selectiva de los antimicrobianos utilizados en salud humana^{2,3}.

Los modelos *autoregressive integrated moving average* (ARIMA), herramienta estadística para encontrar patrones que permitan realizar estimaciones futuras, se han aplicado al control de la infección nosocomial⁴ y más recientemente, al diseño de un programa de gestión eficiente de antimicrobianos tras un brote de bacterias productoras de carbapenemasas⁵. Asimismo, permiten cuantificar la relación entre el uso de antibióticos y la aparición de resistencias, estimando, además, el tiempo que tarda (retardo) en producirse un incremento de resistencia a un antibiótico tras un aumento en el consumo del mismo^{6,7}.

Los objetivos de este trabajo son estudiar la tendencia y estacionalidad de la resistencia de aislados de *Escherichia coli* (*E. coli*) comunitarios a determinados antimicrobianos y cuantificar, mediante modelos ARIMA, la relación dinámica entre el uso previo de antibióticos y la aparición de resistencias durante un período de 5 años.

Material y métodos

Estudio retrospectivo de series temporales de las cepas de *E. coli* aisladas de pacientes procedentes de atención primaria (AP) de un área sanitaria con 211.533 habitantes, el consumo de antibióticos y la aparición de resistencias entre 2008 y 2012.

Los datos de consumo de antibióticos se refieren a la población estudiada, expresados como dosis diaria definida (DHD)/1.000 habitantes/día y proporcionados por la Dirección General de Farmacia de la Comunidad Autónoma. El estudio de sensibilidad a ampicilina (AM), amoxicilina-ácido clavulánico (AMC), cefoxitina (CFX), cefotaxima (CFT), cefuroxima (CFM), ciprofloxacino (CIP), cotrimoxazol (SXT), fosfomicina (F), nitrofurantoína (NF), gentamicina (G) y tobramicina (TO) se realizó mediante el sistema Vitek-2® (BioMérieux, France) en el laboratorio de microbiología del hospital de referencia. Los datos se expresaron en porcentaje de resistencia (número de aislados de *E. coli* resistentes al antibiótico/total de aislados). Tanto para el consumo como para las resistencias se utilizó como agregado temporal el mes.

La tendencia y estacionalidad de las resistencias se estudiaron mediante un modelo de regresión de Poisson, donde se introdujo como variable dependiente el porcentaje de resistencia. La tendencia se estimó mediante la variable que representa el número de meses transcurridos durante los 5 años, mientras que la estacionalidad se estimó mediante la variable que representa el mes del año, tomando como referencia el mes de enero. El resultado obtenido se interpretó como una razón de incidencias *incidence rate ratio* (IRR) y su intervalo de confianza del 95% (IC 95%). En el caso de la tendencia, el IRR indica el cambio relativo en la serie por cada año transcurrido y para la estacionalidad, el cambio relativo en cada mes respecto al mes de referencia.

Tabla 1

Cambio promedio del porcentaje de resistencias (2008-2012)

	Razón de incidencias	IC 95%
Amoxicilina-ácido clavulánico	1,01	0,97-1,06
Ampicilina	1,01	0,98-1,03
Cefoxitina	1,17 ^a	1,10-1,25
Cefotaxima	1,09 ^a	1,02-1,17
Cefuroxima	1,07 ^a	1,02-1,11
Ciprofloxacino	1,03	1,00-1,06
Cotrimoxazol	1,01	0,98-1,04
Fosfomicina	1,05	0,96-1,15
Gentamicina	1,11 ^a	1,05-1,17
Nitrofurantoína	1,11 ^a	1,04-1,18
Tobramicina	1,25 ^a	1,18-1,33

^a Aumento significativo de la resistencia promedio (p < 0,05).

Tabla 2

Cambio promedio del consumo de antibióticos (2008-2012)

Antibiótico	DHD: Razón de incidencias anual					Razón de incidencias 2008-2012
	2008	2009	2010	2011	2012	Cambio promedio (IC 95%)
Ampicilina	1	0,87	1,16	0,84	0,88	0,95 (0,79-1,11)
Amoxicilina-ácido clavulánico	1	1	1	1,07	1	1,01 (0,98-1,05)
Cefuroxima	1	0,88	0,79	0,84	0,78	0,86 (0,75-0,97) ^a
Ciprofloxacino	1	1	1,07	0,98	1	1,01 (0,97-1,05)
Cotrimoxazol	1	1,10	1,15	1,16	1,07	1,10 (1,02-1,18) ^a
Fosfomicina	1	1,22	1,30	1,31	1,42	1,25 (1,06-1,44) ^a
Nitrofurantoína	1	0,92	1,24	1,33	1,42	1,18 (0,92-1,45)
Gentamicina	1	1,56	1,14	1,09	1,15	1,19 (0,92-1,46)
Tobramicina	1	0,86	1,05	0,86	1,30	1,01 (0,79-1,24)
DHD global	24,31	24,00	23,37	24,27	23,70	—

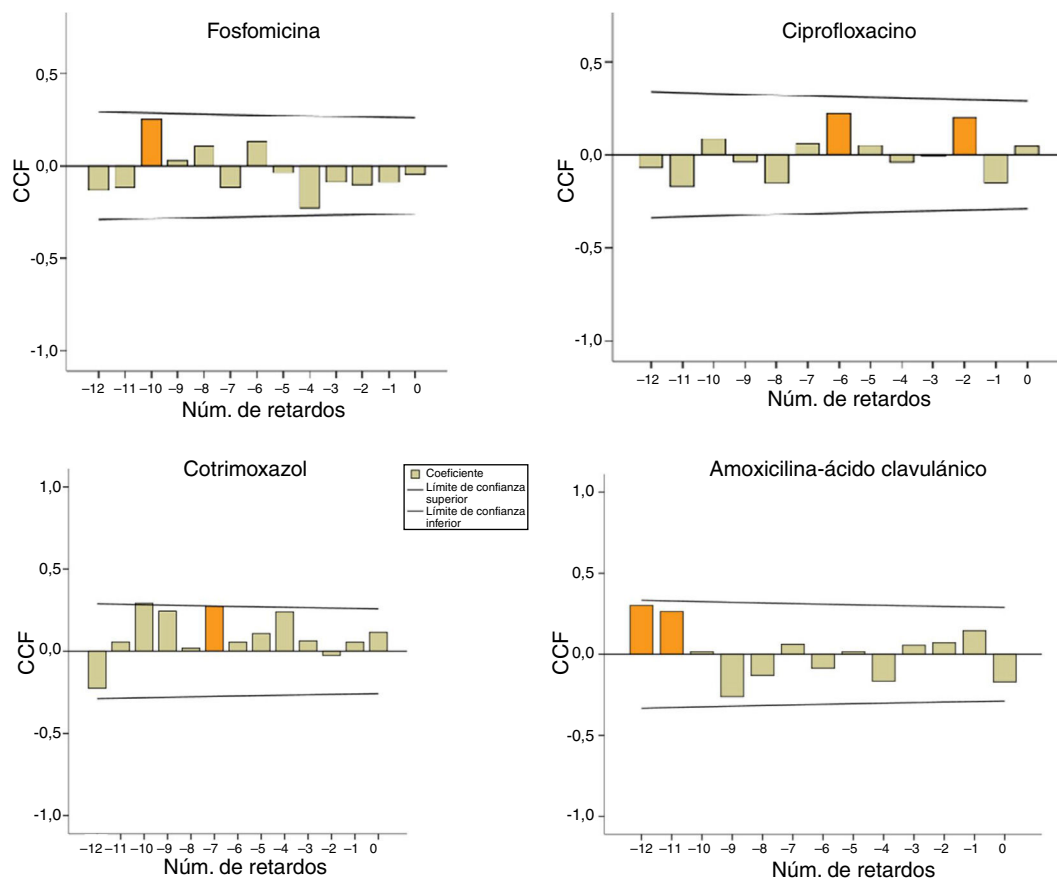
DHD global: DHD total del grupo terapéutico J01 (antibacterianos de uso sistémico) en los centros de salud de nuestra área por cada año de estudio.

^a Cambio significativo del consumo promedio de antibióticos (p < 0,05).

Se construyeron diferentes modelos ARIMA de series temporales según la metodología descrita por Box et al. en 1976⁸ y adaptada por López-Lozano et al. en el año 2000⁶. En una primera fase, mediante gráficos de correlaciones cruzadas, se identificaron los retardos en los que la asociación consumo-resistencia fue más significativa. Posteriormente se construyeron modelos de transferencia para la cuantificación de la relación entre el consumo de AMC, CIP, SXT y F, y la aparición de resistencias en los aislados de *E. coli*.

Resultados

Se estudiaron un total de 9.326 aislados comunitarios de *E. coli*. El cambio promedio del porcentaje de resistencias y del consumo de antibióticos se muestran en las [tablas 1 y 2](#), respectivamente. Encontramos un aumento progresivo del consumo de fosfomicina, cotrimoxazol y nitrofurantoína, mientras que el de ciprofloxacino se mantuvo estable a lo largo del periodo estudiado. Se observó una tendencia ascendente de las resistencias a las cefalosporinas estudiadas, con un aumento de la resistencia promedio del 7, 9 y 17% para CFM, CFT y CFX, respectivamente. También aumentaron



CCF: Función de Correlación Cruzada

Antimicrobianos	Retardo (meses)	Cuantificación de la asociación	p
Amoxicilina-ácido clavulánico	12	1,92%	0,015
Ciprofloxacino	2	0,21%	0,32
Cotrimoxazol	7	24,4%	0,038
Fosfomicina	10	24,5%	0,024

Figura 1. Modelos ARIMA y funciones de correlación cruzada. Relación entre el consumo de amoxicilina-ácido clavulánico, ciprofloxacino, cotrimoxazol y fosfomicina y la aparición de resistencias en *E. coli* a estos antibióticos.

significativamente las resistencias promedio a aminoglucósidos (AMG): 11% para G y 25% para TO, así como un 11% para NF. Hubo 2 picos de aumento de resistencia a AMC, uno en 2009 (IRR: 1,25; IC 95%: 1,06-1,47; $p=0,008$) y el otro en 2011 (IRR: 3,55; IC 95%: 1,14-1,58; $p<0,001$). La resistencia a CIP aumentó a partir de 2010 (IRR: 1,22; IC 95%: 1,06-1,40; $p=0,006$).

En cuanto a la estacionalidad, las resistencias a AMC y CIP aumentaron significativamente en otoño-invierno; CIP en diciembre (IRR: 1,27; IC 95%: 1,03-1,57; $p=0,025$) y AMC en septiembre

(IRR: 1,30; IC 95%: 1,01-1,68; $p=0,039$), octubre (IRR: 1,41; IC 95%: 1,10-1,81; $p=0,007$) y diciembre (IRR: 2,19; IC 95%: 1,03-1,70; $p=0,029$).

La **figura 1** muestra los modelos ARIMA para AMC, CIP, SXT y F. Se observa una relación positiva entre la prescripción de estos antimicrobianos y la aparición de resistencias en *E. coli* comunitarios, con un retardo que osciló entre 2 y 12 meses, y que fue significativa para AMC, SXT y F. La **figura 2** muestra la estacionalidad del consumo promedio.

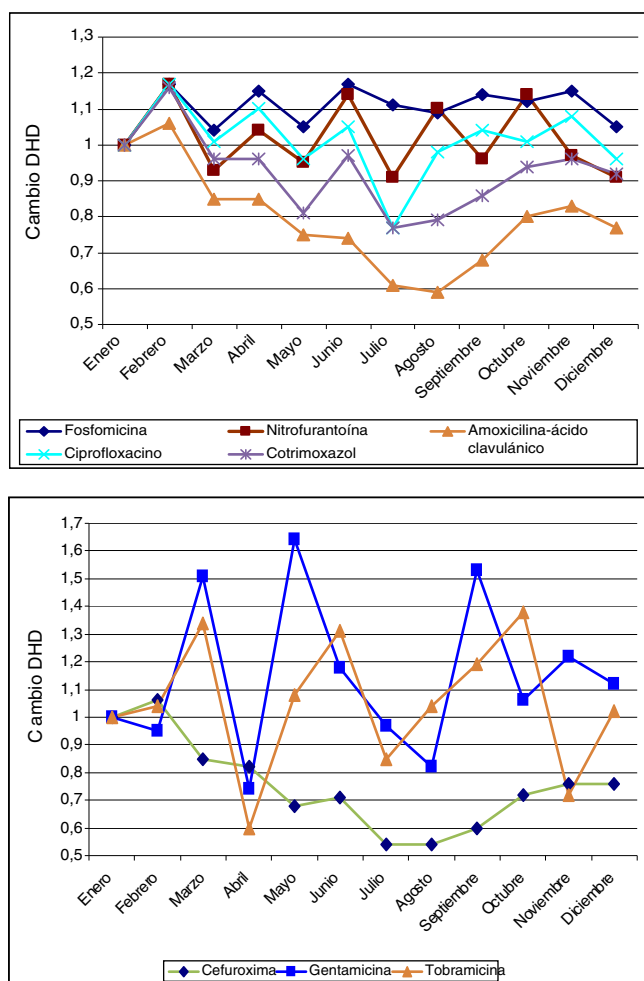


Figura 2. Estacionalidad del consumo promedio mensual de los antibióticos estudiados (2008-2012). Los antibióticos de la gráfica de arriba son los más utilizados en primaria: fosfomicina, nitrofurantoína, amoxicilina-ácido clavulánico, ciprofloxacino y cotrimoxazol, y muestran una estacionalidad más homogénea que los de la gráfica de abajo: cefuroxima, gentamicina y tobramicina.

Discusión

Nuestro estudio muestra, una vez más, la sólida relación entre el uso de los antimicrobianos y la aparición de resistencias para un microorganismo tan prevalente como *E. coli*. El análisis de series temporales permite predecir el comportamiento futuro de la serie estudiada basándose en su comportamiento histórico. Con esta base pretendemos predecir la aparición de resistencias en aislados comunitarios de *E. coli* en función de las series de resistencia y consumo de CIP, AMC, SXT y F obtenidas en los 5 años previos, así como estimar el retardo en su presentación.

La tendencia ascendente de las resistencias de *E. coli* a cefalosporinas, NF y AMG encontrada en nuestro estudio coincide con los datos del informe del *European Antimicrobial Resistance Surveillance System*⁹, y podría relacionarse con la difusión de las betalactamasas de espectro extendido en la comunidad, creciente desde los años 1980¹⁰, y que frecuentemente presentan corresponsión a otros antibióticos como fluoroquinolonas y AMG. Otra posible causa sería la adquisición de cefalosporinas en *E. coli* procedentes del medio animal¹¹. Los picos de aumento de resistencia a AMC podrían relacionarse con un mayor consumo estacional de este, y otros antibióticos, a raíz de la epidemia de gripe A iniciada en España en abril de 2009, conduciendo a una mayor morbilidad y sobreinfecciones.

Son varios los estudios que aplican los modelos ARIMA para determinar la relación entre el consumo de antibióticos y la aparición de resistencias^{6,7,12,13}. Así, Hsueh et al. observan que el aumento en la resistencia de *E. coli* a CFT y CIP se relacionó significativamente con el incremento en el consumo de beta-lactámicos, carbapenemas, FQ y AMG¹². Un estudio francés muestra una asociación significativa entre el consumo de fluoroquinolonas y el incremento en la resistencia para ofloxacino y CIP en cepas de *E. coli* de origen urinario de pacientes hospitalizados, con retardos menores de 6 meses⁷. Según nuestro trabajo, por cada aumento de 1 unidad de consumo de SXT, F, y AMC se espera un aumento en la resistencia con retardos de 7, 10 y 12 meses, respectivamente. Consideramos que la difusión de estos datos podría orientar al médico en la prescripción empírica de antibióticos.

Nuestro consumo medio de antibióticos extrahospitalarios en DHD (23,93) es superior a la media española (20,30) e incluso a la europea (21,16) en el mismo periodo¹⁴. Dado que el control del uso de antimicrobianos en el ámbito comunitario es mucho menor que en especializada, la aplicación de estos modelos de predicción en nuestra área nos ofrecería la posibilidad de intervenir activamente para reducir las consecuencias de esta deficiente racionalización de la prescripción antibiótica, orientando la diana de los Programas de Optimización de antibióticos en AP, cuya implantación es prioritaria en la mayoría de comunidades españolas¹⁵. Por ello, sería conveniente realizar estudios multicéntricos que permitieran evaluar la validez de la asociación y los retardos encontrados, así como ampliar el estudio a otras combinaciones de microorganismos y antimicrobianos.

Este estudio presenta las limitaciones propias de los estudios retrospectivos, con mayor riesgo de presentar sesgos de información y selección. Otra limitación es la falta de aplicación de las DHD a la población infantil.

En conclusión, observamos una relación positiva entre consumo de los antimicrobianos analizados y la aparición de resistencias en *E. coli* comunitarios, siendo significativa para AMC, SXT y F. El retardo de la aparición de estas resistencias osciló entre 7 y 12 meses. De esta manera, los modelos ARIMA nos permitirían establecer previsiones para racionalizar el uso de antibióticos en el ámbito comunitario.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Agradecemos al Dr. José María Tenías Burillo por su apoyo incondicional.

Bibliografía

- Schwaber MJ, Navon-Venezia S, Kaye KS, Ben-Ami R, Schwartz D, Carmeli Y. Clinical and economic impact of bacteremia with extended-spectrum β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50:1257–62.
- Allegranzi B, Luzzati R, Luzzani A, Girardini F, Antozzi L, Raiteri R, et al. Impact of antibiotic changes in empirical therapy on antimicrobial resistance in intensive care unit-acquired infections. *J Hosp Infect.* 2002;52:136–40.
- Aldeyab MA, Harbarth S, Vernaz N, Kearney MP, Scott MG, Darwish Elhaggi FW, et al. The impact of antibiotic use on the incidence and resistance pattern of extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria in primary and secondary healthcare settings. *Br J Clin Pharmacol.* 2012;74:171–9.
- Aldeyab MA, Monnet DL, Lopez-Lozano JM, Hughes CM, Scott MG, Kearney MP, et al. Modelling the impact of antibiotic use and infection control practices on the incidence of hospital-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: A time-series analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2008;62:593–600.
- Gharbi M, Moore LS, Gilchrist M, Thomas CP, Bamford K, Brannigan ET, et al. Forecasting carbapenem resistance from antimicrobial consumption surveillance: Lessons learnt from an OXA-48-producing *Klebsiella pneumoniae* outbreak in a West London renal unit. *Int J Antimicrob Agents.* 2015;46:150–6.

6. López-Lozano JM, Monnet DL, Yagüe A, Burgos A, Gonzalo N, Campillos P, et al. Modelling and forecasting antimicrobial resistance and its dynamic relationship to antimicrobial use: A time series analysis. *Int J Antimicrob Agents.* 2000;14:21–31.
7. Mahamat A, Lavigne JP, Fabbro-Peray P, Kinowski JM, Daures JP, Sotto A. Evolution of fluoroquinolone resistance among *Escherichia coli* urinary tract isolates from a French university hospital: Application of the dynamic regression model. *Clin Microbiol Infect.* 2005;11:301–6.
8. Box G, Jenkins G, Reinsel G. Time series analysis: Forecasting and control. 1st ed. San Francisco, CA: Holden-Day; 1976.
9. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2012. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2015.
10. Oteo J, Pérez-Vázquez M, Campos J. Extended-spectrum [beta]-lactamase producing *Escherichia coli*: Changing epidemiology and clinical impact. *Curr Opin Infect Dis.* 2010;23:320–6.
11. Fang LX, Sun J, Li L, Deng H, Huang T, Yang QE, et al. Dissemination of the chromosomally encoded CMY-2 cephalosporinase gene in *Escherichia coli* isolated from animals. *Int J Antimicrob Agents.* 2015;46:209–13.
12. Hsueh PR, Chen WH, Luh KT. Relationships between antimicrobial use and antimicrobial resistance in Gram-negative bacteria causing nosocomial infections from 1991–2003 at a university hospital in Taiwan. *Int J Antimicrob Agents.* 2005;26:463–72.
13. Monnet DL, López-Lozano JM, Campillos P, Burgos A, Yagüe A, Gonzalo N. Making sense of antimicrobial use and resistance surveillance data: application of ARIMA and transfer function models. *Clin Microbiol Infect.* 2001;7 Suppl 5:S29–36.
14. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of antimicrobial consumption in Europe 2012. Stockholm: ECDC; 2014.
15. Programa integral de prevención, control de las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria, y uso apropiado de los antimicrobianos (PIRASOA). Disponible en: <http://ws140.juntadeandalucia.es/pirasoa>