

Título: Gestión del riesgo de infección/colonización de microorganismos multirresistentes en la comunidad.

Lema: Lo que no se mide, no se conoce. Lo que no se conoce, no se puede mejorar

Las bacterias multirresistentes suponen una seria amenaza para la seguridad del paciente y una fuente adicional de costes. Conocer el problema nos aproxima a la solución.

Multirresistentes, MMR, bacteria, nosocomial, colonización.

Multi-drug resistant organisms pose a serious threat to patient safety and an additional source of costs. Knowing the problema is the first step towards a solution.

Multi-drug resistant, MDRO, HAI, colonisation.

Fecha de finalización del estudio: Diciembre 2018

Bibliografía al final del documento.

INTRODUCCIÓN

El fenómeno de la resistencia antimicrobiana.

El desarrollo de resistencias antibióticas por parte de las bacterias es un fenómeno natural propio de la adaptación al medio y evolución de los organismos. Fue observado por primera vez en 1908 por Paul Ehrlich, padre de la quimioterapia moderna, al observar la resistencia de *Trypanosoma Cruzi* a compuestos de arsénico.

Puede originarse por mutación espontánea de genes o bien por la incorporación de genes procedentes de otras bacterias a través de estructuras genéticas móviles como los plásmidos. Esta capacidad de intercambio génico supone una ventaja de supervivencia para estos microorganismos.

Uso de antibióticos en España y Europa

Cuando un microorganismo se hace resistente a un determinado antibiótico adquiere también resistencia frente al resto de fármacos de esa familia. El uso de antibióticos puede actuar como un agente selector de las poblaciones bacterianas, eliminando las cepas sensibles y dejando únicamente aquellas poblaciones resistentes al fármaco. La facilidad con la que se consiguen estos sin necesidad de receta en nuestro país o la creencia establecida de que son útiles en el tratamiento de infecciones víricas favorece la proliferación excesiva de microorganismos multirresistentes.

Según datos del ECDC de 2015 en España se prescribieron en atención primaria durante ese año 22.2 dosis diarias de antibióticos (grupo ATC J01) por cada mil habitantes por día, colocándose en el puesto 11 de 30 países europeos y por encima del doble de países con exitosas campañas de prevención en el desarrollo de las multirresistencias como los Países Bajos (10.7 dosis).

Al consultar datos históricos observamos una tendencia al alza en el uso de estos fármacos en España que no se observa necesariamente en otros países a pesar de la intención manifiesta de instituciones nacionales e internacionales de hacer algo al respecto entre las que se encuentran la Resolución del Parlamento Europeo y comunicación de la Comisión Europea en 2011, conclusiones del Consejo de la Unión Europea en 2012 y creación del Plan de Acción sobre la Resistencia a los Antibióticos de la Comisión Europea y del Plan Nacional de Resistencia a los Antibióticos en España.

Situación Actual

En la actualidad, el fenómeno de las bacterias multirresistentes está reconocido como una de las mayores amenazas a la salud global. Su impacto trasciende más allá del entorno sanitario y tiene un gran impacto sobre la industria agrícola y ganadera y sobre el desarrollo económico de las naciones, haciendo peligrar los Objetivos del Milenio de la Organización Mundial de la Salud (OMS). El último informe de vigilancia de resistencia antimicrobiana en Europa del ECDC (2015) revela varios datos interesantes. El primero es la existencia de gradiente norte-sur y este-oeste en el porcentaje de cepas aisladas multirresistentes, encontrándose estas en mayor proporción en el sur y este de Europa. Estos gradientes no pueden atribuirse a cualidades climáticas o geográficas y se atribuyen al uso de antimicrobianos, estrategias de prevención y control de la infección y al uso del sistema sanitario en estos países. También resulta llamativo el incremento en resistencias de bacterias gramnegativas.

Este informe detalla la evolución de las cepas resistentes de los microorganismos denominados “de especial vigilancia” (MEV), entre los que llaman la atención los altísimos porcentajes de cepas multirresistentes de *Acinetobacter Baumannii*, altos porcentajes de cepas multirresistentes de

Staphylococcus Aureus resistente a meticilina (SARM) (actualmente en un 25% con tendencia alcista en el periodo 2012-2015), el alto porcentaje de cepas multirresistentes de *Escherichia Coli* (actualmente en tendencia descendente) y el aumento de cepas de *Enterococcus* resistente a vancomicina y *Klebsiella Pneumoniae* productora de beta-lactamasas y resistente a carbapenems.

Los resultados de este informe reflejan un fracaso de los programas contra las resistencias antimicrobianas de varios países miembros. No obstante, el modelo adoptado por algunos países centro y norte europeos fundamentados en estrictas políticas de control de infección, acción comunitaria y con una gran inversión en vigilancia epidemiológica, demuestra que es posible reducir los porcentajes de cepas multirresistentes incluso partiendo de porcentajes notablemente bajos en un comienzo.

En vista del fracaso de las distintas estrategias de control de desarrollo de resistencias antimicrobianas, la OMS puso en marcha en 2015 su plan de acción global frente a la resistencia antimicrobiana en el que recoge 5 objetivos fundamentales: 1) la mejora del conocimiento y comprensión del fenómeno de la resistencia antimicrobiana, 2) el fortalecimiento del conocimiento mediante la vigilancia y la investigación, 3) la reducción de la incidencia de infección, 4) la optimización del uso de antibióticos, y 5) el apoyo económico e inversión sostenible en lo relativo al desarrollo de nuevos fármacos, herramientas diagnósticas e intervenciones preventivas.

Las Consecuencias

El impacto que tiene el fenómeno de las resistencias antimicrobianas es enorme y comprende varias esferas.

En primer lugar existe un coste directo en vidas humanas. Se estima que cada año mueren hay 25000 muertes relacionadas con la resistencia a antimicrobianos en la Unión Europea, un 10% de las cuales tienen lugar en España. A nivel mundial esta cifra asciende a 700 000 y se prevé que para el 2050 cause más muertes que el cáncer. Está demostrado que estos microorganismos superan en mortalidad a sus homónimos sensibles. En Estados Unidos solo el SARM causa ya más muertes que el VIH.

A nivel económico, estas infecciones tienen unos costes adicionales derivados fundamentalmente de estancias más prolongadas, mayor tasa de reingreso y del uso de fármacos e intervenciones más costosos en este tipo de pacientes como las medidas de aislamiento que obligan al bloqueo de camas y al uso de equipos especiales de protección individual. Un estudio canadiense publicado en 2004 situaba ya los costes asociados a la infección / colonización exclusivamente por SARM entre 42 y 59 millones de dólares canadienses, o hasta unos 40 millones de euros.

No obstante las consecuencias más evidentes de este tipo de infecciones son solo la punta del iceberg. Se estima que en la Unión Europea el coste sanitario

y de pérdida de productividad de la población asciende a 1500 millones de euros. Según estimaciones del Banco Mundial, en 2050 las consecuencias económicas podrían ser comparables a las de la crisis financiera de 2008. El Foro Económico Mundial ha identificado al fenómeno de la resistencia antibiótica como “un riesgo global más allá de la capacidad de mitigación de cualquier organismo internacional por si solo”. Una mayor presencia de microorganismos resistentes supone además una menor disponibilidad de fármacos efectivos. Esto no solo supone menos y más caras opciones para el tratamiento sino también para la prevención de la infección que tiene una gran importancia tanto en intervenciones quirúrgicas, profilaxis durante tratamientos quimioterápicos, trasplantes o en el manejo de la diabetes, haciendo que aumentasen los eventos adversos en el manejo de estas patologías e intervenciones.

Otro de los costes asociados que supone una novedad es la reclamación de compensaciones económicas por parte de pacientes que han adquirido un microorganismo resistente durante una estancia hospitalaria. Este fenómeno que comenzó en Estados Unidos ha adquirido fuerza en el Reino Unido. Ya en el periodo entre 2007 y 2012 el National Health System gastó 14 millones de libras en compensaciones económicas a 255 pacientes y otros 9.5 millones en procesos legales. En la actualidad existen páginas web dedicadas exclusivamente a informar al público de su derecho de solicitar una compensación económica si son capaces de probar 1) que la infección fue adquirida en un hospital o residencia, 2) que se administró un tratamiento incorrecto (fármaco frente al cual el microorganismo es resistente) 3) que no se tomaron las medidas higiénicas suficientes. Dada la dificultad del cumplimiento de las más estrictas medidas de higiene en la actualidad como el exigente programa de lavado de la OMS, los pequeños incumplimientos no pasarían desapercibidos a los ojos de un paciente informado y, de importarse la dinámica británica de solicitud de compensaciones económicas, bastarían un par de centros para generar costes tremendos al sistema sanitario.

La Comunidad como Reservorio

Tradicionalmente la infección / colonización por microorganismos multirresistentes se ha asociado a la asistencia hospitalaria. No obstante estamos ante un cambio de paradigma, con un aumento de casos comunitarios y de origen desconocido. Estudios en profundidad en esta área han relevado la existencia de cepas con origen extrahospitalario como el SARM asociado a la ganadería o el denominado SARM de origen desconocido en los Países Bajos. El papel del hospital como generador y exportador de casos a la comunidad es indiscutible, aunque con toda seguridad existen casos comunitarios que pasan desapercibidos hasta la realización de pruebas de colonización durante un ingreso y son clasificados como nosocomiales. Un estudio realizado en el hospital clínico de Valencia reveló que un 23% de los pacientes con colonización nasal por SARM permanecían colonizados al alta, pero lo que es más importante, en un 38% de los casos era imposible determinar el estado al alta por ausencia de tratamiento y/o estudios. Una vez el microorganismo llega

a la comunidad se desconoce con exactitud cuales son las dinámicas que favorecen o limitan su expansión. Existen estudios que apuntan al papel de las residencias para la tercera edad como hubs para estos microorganismos y también existen consensos en cuanto a los factores de riesgo para ser portador de un microorganismo multirresistente, pero en nuestro país existen pocos estudios centrados en el comportamiento de los microorganismos multirresistentes más allá del centro hospitalario.

Hoy en día con el auge del “big data” la posibilidad de combinar grandes bases de datos poblacionales permite el desarrollo de estudios poblacionales potentes con relativa facilidad. Este tipo de estudios permite la generación de modelos de regresión que sirvan para estimar el riesgo asociado a determinados factores o la creación de una clasificación de pacientes en función de la probabilidad de que sean portadores de una bacteria multirresistente.

OBJETIVOS

- 1. Descripción de la situación epidemiológica con cálculo de incidencia de los denominados microorganismos de especial vigilancia (MEV) en función de variables demográficas y asistenciales**
- 2. Cálculo del riesgo de colonización / infección por cada MEV asociado a las variables demográficas y asistenciales estudiadas.**
- 3. Generar una herramienta que permita estimar la probabilidad de que un paciente esté colonizado por cada MEV:**
 - a) antes de su admisión en un centro sanitario**
 - b) en el momento del alta de un centro hospitalario.**
- 4. Diseño y ejecución de un estudio piloto cuasi-experimental de efectividad de un producto para la descolonización del paciente.**
- 5. Elaboración de material divulgativo y recomendaciones**

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio observacional de carácter longitudinal con un componente descriptivo y otro analítico realizado en el departamento de salud nº 5 de la provincia de Valencia.

Los datos se obtendrán de las siguientes fuentes:

Variables asistenciales:

RedMiVa (Red de vigilancia microbiológica):

Datos relativos al microorganismo: especie, perfil de resistencia, localización, fecha de la toma de muestra, etc.

Historia clínica electrónica hospitalaria (ORION Clinic):

Disponible para la consulta de variables adicionales, comentarios de facultativos y personal de enfermería y de lo acontecido durante el episodio asistencial.

Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD):

Datos de alta e ingreso de pacientes así como diagnóstico al ingreso, diagnósticos secundarios durante el episodio, factores de riesgo, comorbilidades y determinados procedimientos.

GAIA (Software de prescripción farmacológica)

Datos históricos de prescripción antibiótica y de otros fármacos.

SIA (Software atención primaria)

Datos propios de la historia clínica de atención primaria

Base de datos de pacientes institucionalizados en residencias de la tercera edad:

Datos adicionales de historia clínica y datos procedentes de laboratorios privados.

Variables demográficas:

Sistema de Información Poblacional (SIP):

Datos demográficos sobre identidad, localización geográfica (incluyendo residencias), ubicación de servicios de salud y acceso a los servicios de salud pública.

En la descripción de los datos (**objetivo 1**) se expresarán los resultados de infección / colonización como frecuencias absolutas y relativas y se incluirá el cálculo de tasas de incidencia para los distintos MEV expresados en función de las variables demográficas y asistenciales.

Para el cálculo del riesgo de colonización / infección (**objetivo 2**) por cada MEV se creará un modelo de regresión logística multivariante. En función de los resultados se emplearán también modelos de análisis de supervivencia (regresión de Cox) y análisis de clúster. A partir de los resultados de este análisis se desarrollarán las herramientas de clasificación de pacientes (**objetivo 3**).

Para el desarrollo del estudio de efectividad (**objetivo 4**) se realizará en primer lugar una revisión bibliográfica de los principios activos disponibles para la descolonización de los distintos MEV y se valorarán en función de su efectividad, precio y facilidad de uso y distribución. Una vez escogidos los principios activos se procederá a la obtención de una muestra del producto y al registro de la patente si fuese preciso. El estudio tendrá lugar en una muestra de pacientes con colonización conocida al alta o en su defecto en pacientes colonizados institucionalizados en las residencias incluidas en el estudio. Se realizará un ensayo cuasi experimental con enmascaramiento simple. Al tratarse de un piloto no se realizará un cálculo del tamaño muestral sino que se obtendrá el máximo tamaño muestral que permita el presupuesto o hasta agotar la muestra.

Una vez finalizado el estudio se emplearán los resultados para la generación de propuestas de intervención aquellos factores de riesgo o puntos críticos que favorezcan la efectividad de las mismas (**objetivo 5**).

IMPACTO Y APLICACIONES

La **divulgación** de los resultados obtenidos aumentará el conocimiento del estado de las infecciones comunitarias por microorganismos multirresistentes tanto en la comunidad como en el hospital, así como su asociación a una gran cantidad de factores de riesgo. **Este conocimiento es indispensable para cuantificar el problema y el desarrollo de intervenciones para su solución.**

Las recomendaciones y procesos que se desarrollen a partir de los resultados como la actuación sobre determinados factores de riesgo o la actuación específica en determinados puntos del recorrido del paciente contribuirán, siempre que sean efectivas, a **la mejora de la seguridad del paciente** mediante una **disminución de siniestros** asociados al fenómeno de las multirresistencias. Esto se traducirá además en una **disminución de los costes directos a la institución sanitaria** y en una **protección tanto de la institución como del profesional ante posibles reclamaciones por parte de pacientes.**

El desarrollo de un kit de descolonización que pueda ser entregado a los pacientes al alta representa una potencial **herramienta de control sobre la persistencia de la colonización y la expansión del microorganismo**, además de suponer una **estrategia de defensa** coste-efectiva para las instituciones sanitarias.

Bibliografia:

European Center for Diseases Control. The bacterial Challenge: time to react. A call to narrow the gap between multidrug-resistant bacteria in the EU and the development of new antibacterial agents. 2009. Disponible en: http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0909_TER_The_Bacterial_Challenge_Time_to_React.pdf.

Cantón R, Ruiz-Garbajosa P. Co-resistance: an opportunity for the bacteria and resistance genes. *Curr Opin Pharmacol* 2011;11:477-85.

Melzer M¹, Eykyn SJ, Gransden WR, Chinn S. Is methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* more virulent than methicillin-susceptible *S. aureus*? A comparative cohort study of British patients with nosocomial infection and bacteremia. *Clin Infect Dis*. 2003 Dec 1;37(11):1453-60

Wolkewitz M¹, Frank U, Philips G, Schumacher M, Davey P. Mortality associated with in-hospital bacteraemia caused by *Staphylococcus aureus*: a multistate analysis with follow-up beyond hospital discharge. *J Antimicrob Chemother*. 2011 Feb;66(2):381-6.

Rosner AJ¹, Becker DL, Wong AH, Miller E, Conly JM. The costs and consequences of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection treatments in Canada. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2004 Jul;15(4):213-20.

Howell L, Ed. *Global risks 2013: eighth edition*. Geneva: World Economic Forum, 2013.

Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2015. Disponible en: <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-europe-2015.pdf>

European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network (ESAC-Net) Disponible en <https://ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-consumption/surveillance-and-disease-data>

European Commission on AMR. Disponible en
http://ec.europa.eu/health/amr/antimicrobial-resistance_en