

REVISTA MÉDICA VALDECILLA

Epidemiología de los Gérmenes Multirresistentes.

Rodríguez-Cundín P, Antolín F, Wallmann R, Fabo M, Portal T, Rebollo-Rodrigo H.

Servicio de Medicina Preventiva y Seguridad del Paciente, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander.

Palabras clave:

Epidemiología,
Infección cruzada,
Multirresistencia
antibiótica.

Keywords:

Epidemiology,
Cross Infection,
Multidrug-resistant.

Resumen:

Los gérmenes multirresistentes constituyen en la actualidad una de las principales amenazas para la salud pública a nivel mundial. En los últimos años, se han producido cambios en la epidemiología de la resistencia a antimicrobianos. Este problema que antes quedaba circunscrito a los hospitales ha traspasado la barrera hospitalaria, se produce el tránsito de patógenos hospitalarios a centros sociosanitarios, lo que convierte a estos centros en reservorio de estos microorganismos; además ha aparecido alguna bacteria multirresistente, que se comporta como patógeno comunitario. Desde el año 2001 las políticas de vigilancia y control de este tipo de gérmenes se han incrementado, y eso ha hecho que en algunos casos como el estafilococo aureus resistente a la meticilina (SARM) la incidencia haya descendido.

Abstract:

Multidrug-resistant pathogens have become one of the most important threats to public health worldwide. In recent years, there have been changes in the epidemiology of antimicrobial resistance. This problem which was previously confined to hospitals, has crossed the hospital barriers. Transit of hospital pathogens occurs to nursing homes for the elderly, which makes these centers reservoir of these microorganisms. Some multidrug-resistant bacteria, as community pathogens, have also appeared. Since 2001, policies of surveillance and control of this type of germs have increased, and that has meant that in some cases such as Methicillin-resistant staphylococcus aureus (MRSA), incidence has declined.

Correspondencia: mparodriguez@humv.es

Introducción

Las infecciones asociadas a la atención sanitaria (IRAS) constituyen uno de los mayores problemas de la asistencia médica debido a su considerable morbi-mortalidad y elevado coste económico.

En la última década la resistencia bacteriana a los antibióticos ha aumentado de forma realmente dramática, alcanzando niveles sin precedentes. Esto ha afectado de forma muy importante a la práctica clínica, convirtiéndose en una amenaza para la salud pública en Europa y en el mundo. Por ello, no es de extrañar que la Organización Mundial de la Salud (OMS) considere las infecciones ocasionadas por microorganismos multirresistentes como una de las enfermedades emergentes^{1,2}.

Los gérmenes multirresistentes, epidemiológicamente se definen como aquellos gérmenes que son

resistentes a una o más familias de antibióticos. La resistencia combinada a múltiples antibióticos está aumentando en los últimos años y nos limita de manera importante las armas terapéuticas frente a las infecciones producidas por estos microorganismos.

No existe una definición universalmente aceptada de bacteria multirresistente que sea aplicable a todos ellos; el concepto puede tener matices diferentes en función de que el enfoque sea clínico, microbiológico o epidemiológico.

Se han propuesto conceptos para definir la multirresistencia como la resistencia a al menos un antibiótico de tres o más familias diferentes. Subiendo de nivel, se define como resistencia extensa, a la ausencia de sensibilidad a al menos un antibiótico de todas las familias excepto una o dos. Por último, la panresistencia se define como la ausencia de sensibilidad a todos los antibióticos

de todas las familias habitualmente utilizadas en el tratamiento empírico para el microorganismo.

Es importante tener en cuenta que esta resistencia debe tener relevancia clínica (que suponga o pueda suponer una dificultad para el tratamiento) y epidemiológica (posibilidad de brotes epidémicos, transmisión del mecanismo de resistencia, etc.)^{3,4}.

La multiresistencia afecta tanto a bacterias grampositivas, entre las que se incluyen el *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) o *Enterococcus spp.* resistente a vancomicina, como a las gramnegativas, por ejemplo las enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) o productoras de carbapenemasas.

En los últimos tiempos, tienen un especial interés las bacterias de resistencia extensa o panresistencia, en especial *Pseudomonas aeruginosa* y algunas especies de enterobacterias, como la *Klebsiella pneumoniae*.

Además, se suele calificar como multiresistentes a otras bacterias que intrínseca o naturalmente son resistentes a múltiples antimicrobianos, como *Stenotrophomonas maltophilia*.

La multiresistencia aparece como consecuencia de mecanismos bioquímicos codificados a nivel del cromosoma o por diversos elementos móviles. Esta última posibilidad añade mayor gravedad al problema, pues la diseminación del correspondiente elemento móvil favorece la aparición de brotes nosocomiales. El mayor impacto clínico de las bacterias multiresistentes ocurre dentro del hospital por la mayor susceptibilidad y la patología de base de los pacientes afectados.

De forma general, la probabilidad de presentar resistencia a los antimicrobianos es mayor entre las bacterias productoras de las infecciones nosocomiales que entre las comunitarias. Sin embargo, en los últimos años en la comunidad, la resistencia a los antimicrobianos de patógenos comunes se ha incrementado. Esto demuestra que el ámbito hospitalario no es la única fuente para la aparición y transmisión de resistencia. En general, nos enfrentamos a unas bacterias con alta capacidad de diseminación epidémica y ya no sólo dentro del hospital, sino fuera de él^{3,4}.

Es importante resaltar que en la diseminación de estos microorganismos no intervienen sólo los pacientes infectados sino también los que se encuentran únicamente colonizados por ellos. Por esta razón, controlar la diseminación se complica y las actividades de contención deben tener en cuenta ambos grupos de pacientes⁵.

La cadena epidemiológica de las infecciones por gérmenes multiresistentes

Los tres eslabones clásicos de la cadena epidemiológica son:

- **Reservorio / Fuente:**

Reservorio es el lugar donde el agente se perpetúa durante un periodo de tiempo definido, y fuente de infección es el lugar donde posibilita el paso hasta el sujeto susceptible, ya sea de forma directa o indirecta.

Los reservorios son principalmente los pacientes colonizados, pero el personal sanitario, que puede estar colonizado de forma permanente o temporal, también puede actuar como tal.

Algunos ejemplos de reservorios / fuentes con sus microorganismos son:

- Nasal, faríngeo y lesión cutánea (sólo si es foco de la infección): el *Staphylococcus aureus* *meticilin / vancomicin resistente* (SARM / SARV).
- Faríngeo, rectal y lesión cutánea (sólo si es foco de la infección): los bacilos gram negativos multiresistentes, *Acinetobacter baumannii* y *Streptococcus pneumoniae*;
- Rectal: el *Enterococcus spp.* resistente a vancomicina.

- **Mecanismo de transmisión:**

La transmisión se produce fundamentalmente de forma cruzada, a través de las manos. No obstante, no hay que olvidar, aunque con menor importancia, el papel que juega el propio ambiente hospitalario (superficies, objetos de uso común, etc.).

Una vez introducido un microorganismo multiresistente, la transmisión y persistencia del mismo dependerá:

- De la susceptibilidad de los pacientes.
- De la presión ejercida por el uso de antimicrobianos.
- Del número de pacientes infectados/colonizados que actuarán como fuentes de transmisión.
- Del impacto y adherencia a las medidas de prevención.

- **Huésped susceptible:**

Existen varios factores de riesgo que son comunes tanto para la colonización como para la infección, y estos son:

- Tratamiento prolongado con antibióticos, especialmente cefalosporinas de tercera o cuarta generación, quinolonas y carbapenems.

- Padecer ciertas enfermedades: insuficiencia renal crónica, diabetes mellitus, enfermedad vascular periférica, fibrosis quística, dermatitis o lesiones cutáneas crónicas.
- Diálisis.
- Presencia de dispositivos invasivos (catéteres venosos, drenajes, sondaje urinario...).
- Reingresos hospitalarios frecuentes o residentes en instituciones sociosanitarias.
- Colonización previa por microorganismos multirresistentes.

Formas clínicas

- **Estado de portador/colonizado:**

El portador asintomático puede serlo de forma transitoria o permanente y habitualmente es desconocedor, en la mayoría de los casos, de su condición de portador.

Es especialmente importante en el caso del SAMR, ya que la colonización puede ser muy duradera y dos tercios de los pacientes previamente colonizados que reingresan en el hospital siguen colonizados cuando se estudian en el reingreso.

Se dispone de escasa información sobre la persistencia de colonización para enterobacterias productoras de BLEE y productoras de carbapenemasas, pero parece razonable asumir la posibilidad de persistencia de colonización al menos 3-6 meses desde el alta.

- **Estado de infección:**

Significa que el microorganismo está presente en el organismo y está causando enfermedad.

En la práctica están muy interrelacionadas, ya que el estado de colonización está considerado como un factor de mayor riesgo para desarrollar infecciones por estos microorganismos⁶.

SITUACIÓN EPIDEMIOLÓGICA DE LOS GÉRMENES MULTIRRESISTENTES A NIVEL EUROPEO

Ante el importante incremento de incidencia de este tipo de gérmenes, en 2001 la Comisión Europea presentó su "Estrategia comunitaria contra la resistencia a los antimicrobianos". Se propusieron 15 acciones en las áreas de vigilancia, prevención, cooperación internacional e investigación y desarrollo de nuevos agentes antibacterianos⁷.

En 2007, el Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades (ECDC), la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y la Red Internacional de Acción sobre Resistencia a los

Antibióticos (REACT), emitieron un informe que revisó y documentó la brecha entre las infecciones causadas por multirresistentes en la UE y el desarrollo de nuevos antibióticos para su tratamiento⁸.

En el último informe del año 2014, sobre datos del 2008-2012, se muestra que existen grandes diferencias entre países, tanto en la incidencia de infecciones por gérmenes multirresistentes como en el uso clínico de los antibióticos⁹.

Cabe destacar que en 2012 el SARM se había estabilizado o incluso había disminuido en varios países europeos, sin embargo el porcentaje de SARM entre todos los aislamientos de *Staphylococcus aureus* continuaba estando por encima del 25% en 7 de los 29 países de la UE.

Durante los últimos 4 años se ha producido un significativo incremento de resistencias combinadas para la *Escherichia Coli* y *Klebsiella pneumoniae* en más de un tercio de los países de la UE. Para varios de estos microorganismos, el gradiente geográfico es evidente, con porcentajes de resistencia que generalmente son menores en los países del norte de Europa comparados con los del este y sur. Estas diferencias geográficas podrían reflejar variaciones en el uso de antibióticos y en la aplicación de las medidas de control de la infección.

Los resultados de la vigilancia del ECDC que resaltan el incremento de resistencias en los gram-negativos pueden ilustrar la continua pérdida de eficacia de los tratamientos antimicrobianos y enfatiza la necesidad de estrategias que den respuesta eficaz a este problema.

La alta proporción de microorganismos productores de BLEE y el incremento de los productores de carbapenemasas observados recientemente limita el número de tratamientos disponibles para estos pacientes. Estas cepas multirresistentes son frecuentemente adquiridas por medio de determinantes de resistencia mediados por plásmidos que pueden diseminarse entre bacterias de la misma especie e incluso entre diferentes especies. El movimiento de pacientes entre fronteras dentro y fuera de la UE se muestra como un factor de riesgo documentado para la introducción de bacterias que portan estos elementos genéticos.

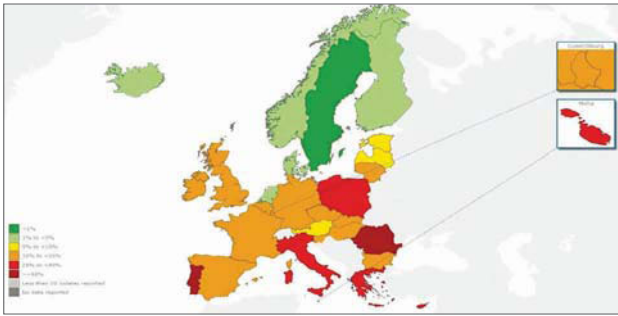
El problema de las resistencias antimicrobianas requiere de una cooperación internacional además de esfuerzos en cada país. Las políticas de vigilancia y control puestas en marcha desde 2001 han conseguido en ciertos aspectos reducir la selección y mejorar el control de la transmisión de estos gérmenes pero continúa siendo una amenaza para la salud pública europea.

Problemática por germen

- ***Staphylococcus aureus resistente a meticilina.***

El SARM es una de las causas más importantes de IRAS en el mundo. La pasada década varios países europeos implementaron planes nacionales específicos para reducir su diseminación.

Figura 1: Porcentaje (%) de aislamientos por SARM en la Unión europea, 2012.



Fuente: Annual epidemiological report 2014. ECDC.

- ***Klebsiella pneumoniae.***

Es un germen que fácilmente puede diseminarse a nivel hospitalario, causando brotes con relativa frecuencia. El porcentaje más alto de resistencias a este germen se encuentra en los países del sur y este de Europa. Lo más preocupante es la tendencia al alza de las resistencias a carbapenems.

Figura 2: Porcentaje (%) de aislamientos por *Klebsiella pneumoniae* (KP) resistentes a carbapenems en la Unión europea, 2012.



Fuente: Annual epidemiological report 2014. ECDC.

- ***Escherichia coli.***

En 2012 el porcentaje de *Escherichia coli* resistentes a cefalosporinas de 3ª generación fue de un 11,9% (según el país 4.4%-38.9%). Dentro de estos, los productores de BLEE se han incrementado en los últimos años hasta alcanzar, en algunos casos, una proporción del 100%. Las resistencias a carbapenems en Europa continúan siendo bajas (0-2.6% según el país).

- ***Pseudomonas aeruginosa.***

Las resistencias combinadas fueron frecuentes, existiendo un 14% con resistencia de más de 3 familias de antibióticos. A pesar de esto, las tendencias 2009-2012 se mostraron bastante estables.

SITUACIÓN EPIDEMIOLÓGICA A NIVEL NACIONAL

El Estudio de Prevalencia de la Infecciones Nosocomiales en los hospitales Españoles (EPINE), es un estudio anual llevado a cabo desde 1990 y muestra que en los últimos años se está produciendo un aumento en las resistencias a antimicrobianos de numerosos microorganismos: *Acinetobacter baumannii*, Bacilos gram-negativos (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*), *Pseudomonas aeruginosa*, etc.¹⁰

Entre los microorganismos en los que se ha observado un aumento de la resistencia a lo largo de los años cabe destacar el SARM hasta el año 2011, fecha en que, al igual que en otros países europeos y gracias al desarrollo de los programas de vigilancia y control, las cifras han disminuido. El *Staphylococcus aureus* es una bacteria que puede llegar a encontrarse hasta en un 30% de los adultos sanos en fosas nasales y con frecuencia también en la piel. Se ha evidenciado que la capacidad de diseminación de las cepas de *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina comunitario (SARM-CO) es muy notable; SARM-CO afecta en general a personas jóvenes, sin enfermedades de base. La introducción de cepas de SARM-CO en los hospitales a través de algún paciente colonizado o infectado puede desencadenar brotes epidémicos nosocomiales¹.

Figura 3: Evolución del porcentaje de SARM en infección nosocomial en España.

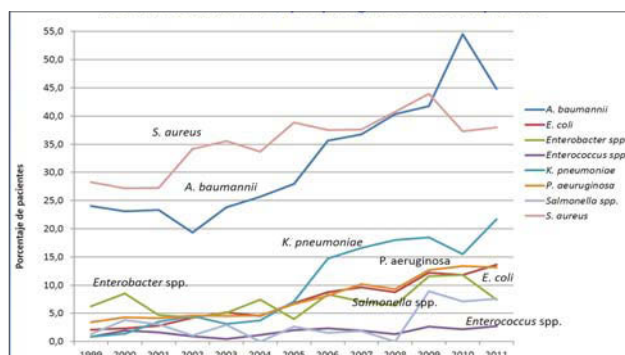


Fuente: 1990-2011: Protocolo EPINE. 2012-2015: Protocolo EPINE-EPPS

Las enterobacterias productoras de BLEE y más recientemente de carbapenemasas, y cepas panresistentes de *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii* se han convertido en el problema más importante en la actualidad, situación similar al resto de países mediterráneos.

La figura 4 nos muestra la evolución de algunos microorganismos a lo largo de los años y según el estudio EPINE.

Figura 4: Evolución de la Prevalencia de IN por patógenos seleccionados EPINE 1990-2011.



Fuente: Alicia González Antelo, Hospital Universitario de la Vall d'Hebron. Tesis 2015.

PROBLEMÁTICA EN CENTROS SOCIO-SANITARIOS/ LARGA ESTANCIA

En la actualidad numerosos estudios señalan las residencias de ancianos y otros centros de larga estancia como reservorio o lugar de permanencia de gérmenes multirresistentes¹¹.

Los pacientes mayores son más vulnerables por pluripatología, polimedicación, a veces úlceras por presión y dispositivos médicos.

En relación a los centros gerontológicos y sociosanitarios, la información epidemiológica es muy escasa. Cabe destacar un estudio llevado a cabo durante el año 2007 en 9 centros geriátricos de Cataluña y las Islas Baleares, en donde se observó una prevalencia global del SARM del 17%, con una variabilidad del 7 al 35% entre centros.

Por otro lado, hay que dar a conocer que el perfil epidemiológico de los residentes está comenzando a cambiar en la actualidad, ya que desde los hospitales de agudos se está derivando a los centros sociosanitarios otros patógenos multirresistentes como las enterobacterias productoras de BLEE o el *Acinetobacter baumannii*, entre otros. Por ello, es necesario ir diseñando, consensuadamente, programas específicos de vigilancia y control, ya que dichos microorganismos pueden persistir como colonizantes durante largos períodos de tiempo pudiendo generar brotes epidémicos.

Los residentes colonizados por SARM tienen 6 veces más probabilidades de contraer una infección y es un indicador de riesgo de mortalidad entre los residentes de centros de mayores¹².

Las medidas adoptadas en el hospital están pensadas para estancias limitadas y por tanto son de difícil aplicación fuera de él. Existen por tanto modificaciones en el manejo de los pacientes que deben tenerse en cuenta para realizar un control adecuado sin crear situaciones de alarma innecesarias, ni restringir la actividad social y el día a día de la vida en la residencia¹³.

Bibliografía

1. Vigilancia y control de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina en hospitales españoles. Documento de consenso GEIH-SEIMC y SEMPSPH. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2008;26(5): 285-298.
2. Strausbaugh L, Siegel J, Weinstein RA. Preventing transmisión de multidrug-resistant bacteria in health care settings: A tale of two guidelines. *Clin Infect Dis*. 2006;42:828-835
3. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, et al. Management of Multidrug-Resistant organisms in Healthcare Settings, 2006 [Internet]. [Acceso 10/03/2016]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/hicpac/pdf/guidelines/MDROGuideline2006.pdf>
4. Muto CA, Jernigan JA, Ostrowsky BE, et al. SHEA guideline for preventing nosocomial transmission of multidrug-resistant strains of *Staphylococcus aureus* and enterococcus. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2003;24:362-386.
5. Mckinell JA, Miller LG, Eells SJ, et al. A systematic literature review and meta-analysis of factors associated with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization at time of hospital or intensive care unit admission. *Infect control hosp epidemiol*. 2013;34(10):1077-1086.
6. Chaves F, Daskalaki M, y Otero J. Epidemiología de las infecciones por grampositivos multirresistentes. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2008;26(2):4-12.
7. Comunicación de la comisión relativa a una estrategia comunitaria contra la resistencia a los antimicrobianos [Internet]. [Acceso 10/03/2015]. Disponible en: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/HTML/?uri=URISERV:c11568&from=ES>
8. ECDC/EMEA. Joint technical report. 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 [Internet]. [Acceso 10/03/2016]. Disponible en: http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0909_TER_The_Bacterial_Challenge_Time_to_React.pdf
9. ECDC/EMEA. Annual epidemiological report. Antimicrobial resistance and healthcare-associated infections 2014 [Internet]. [Acceso 10/03/2016]. Disponible en: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-annual-epidemiological-report.pdf>
10. Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene. Estudio de prevalencia de las infecciones nosocomiales en España. EPINE 1990-2011: 22 Años [Internet]. [Acceso 10/03/2016]. Disponible en: http://www.sempsp.com/images/stories/recursos/pdf/protocolos/2012/378_9-epine_1990-2011.pdf
11. Van Buul LW, Van der Steen JT, Veenhuizen RB. Antibiotic use and resistance in long term care facilities. *J Am Med Dir Assoc*. 2012;13(6):568.e1-13.
12. Aizarta A, Azaldegui F, Esparza MH, et al. Actualización de la Guía de actuación ante el SARM y otros microorganismos multirresistentes en centros gerontológico, sociosanitarios y de personas con discapacidad [Internet]. [Acceso 10/03/2016]. Disponible en: http://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/hd_publicaciones/es_hdon/adjuntos/Guia_Sarm_C.pdf
13. Santos RP, Mayo TW, Siegel JD. Active Surveillance Cultures and Contact Precautions for Control of Multidrug-Resistant Organisms: Ethical Considerations. 2008;47:111-116.