



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

Resistencia a antibióticos en España.

Antimicrobial resistance in Spain.

Autor: Álvaro Moruno Rodríguez

Director: Profesor D. Ignacio Aréchaga Iturregui

Santander, Junio 2017

INDICE

Introducción/Magnitud del problema.....	Pag. 3
Mecanismos de resistencias de las bacterias a los antibióticos.....	Pag 5
Resistencia a los antibióticos en España.....	Pag. 7
Causas del incremento de las resistencias bacterianas a los antibióticos.....	Pag 15
Medidas para luchar contra el incremento de las resistencias bacterianas.....	Pag 17
Conclusiones.....	Pag 33
Bibliografía.....	Pag 35
Agradecimientos.....	Pag 37

INTRODUCCIÓN/MAGNITUD DEL PROBLEMA

Hace casi 90 años, cuando Fleming, Pasteur, Joubert y otros científicos menos conocidos, descubrieron la Penicilina, se llegó a decir que, en un futuro, se lograría acabar con las infecciones bacterianas. Aunque, efectivamente, han salvado millones de vidas, ochenta años después continúan siendo un importante problema sanitario, a veces de difícil control y tratamiento, a pesar de haberse logrado sintetizar multitud de antibióticos con variados y cada vez más amplios espectros de acción contra las bacterias.

Uno de los factores principales, sino el principal, causante de este problema es el crecimiento de las resistencias bacterianas (RB) a los antibióticos en los últimos 20-30 años, causado fundamentalmente por el uso inadecuado y excesivo de los mismos. En la actualidad, en un mundo globalizado, con constantes intercambios de personas y alimentos entre regiones, países y continentes, y por tanto de bacterias, constituye un gran problema mundial de Salud Pública.

Se ha incrementado de manera considerable la morbi/mortalidad de las infecciones bacterianas (ingresos hospitalarios, prolongación de estancias, ingresos en UCI, muertes en teoría evitables, etc.); así como el gasto sanitario que los distintos países tienen que realizar para combatir este problema.

En Europa, cada año, 400.000 pacientes sufren una infección causada por gérmenes multi-resistentes, de los que 25.000 aproximadamente mueren. Existen predicciones de que en el año 2050 las muertes anuales por infecciones que anteriormente eran fácilmente curables ascenderán aproximadamente a 40.000. Este problema además ocasiona unos costes aproximados de 1,5 billones de euros anuales. En España, se producen unas 2.500 muertes anuales por estas infecciones y el sobrecoste adicional que ellas ocasionan es de unos 150 millones de euros¹.

Así mismo, están surgiendo (y extendiéndose) cepas de *Mycobacterium tuberculosis* multiresistentes, lo que supone una seria amenaza actual a los progresos conseguidos en el control de la tuberculosis.

El problema del incremento de RB también representa una seria amenaza a los progresos logrados en la lucha contra el cáncer y en el éxito de los programas de transplantes, puesto que, al estar estos enfermos inmunodeprimidos, tienen mayor riesgo

de contraer infecciones por bacterias que, si son resistentes a los antibióticos, suponen un gran riesgo para sus vidas.

Organismos como la OMS (ya en 2001), la FAO, OCDE y Unión Europea, han emitido múltiples directrices e informes, para que los países adopten medidas para intentar controlar el problema.

La Unión Europea creó en el año 2005 el European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) para fortalecer la lucha contra las enfermedades infecciosas, siendo la vigilancia de las RB en toda Europa una de las líneas principales de actuación¹. Esto se lleva a cabo mediante el Programa Europeo de Vigilancia de la Resistencia a Antibióticos (iniciales EARSS-Net: European Antimicrobial Resistance Surveillance System Net), que es una red de vigilancia europea, creada como tal en el 2010, sobre la base de un Programa parecido ya existente desde 1998 pero asumiendo la coordinación y financiación el ECDC en el 2010. Esta red acoge datos de aparición y propagación de RB de los 28 Estados Miembros más Islandia y Noruega, participando más de 900 laboratorios y 1.300 hospitales, (en España 42). Los objetivos son construir las bases para comprender la aparición y epidemiología de las RB y evaluar las estrategias para la prevención y el control de las mismas². Fundamentalmente se recogen datos de RB de *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomona aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *neumococo*, *enterococos* y *Staphylococcus aureus*. El Organismo emite informes anuales de la situación del problema en los diferentes países, siendo el último el publicado en Enero del 2017. En dicho informe se presentan los datos recopilados durante el año 2016, referente al 2015, del cual se han tomado los datos de RB en nuestro país (a éstos se harán referencia en capítulos posteriores de este trabajo). También existe otro Programa Europeo, perteneciente al ECDC, de Vigilancia del Consumo de Antibióticos en toda Europa, conocido por ESAC-Net, creado en 2011.

En España, existe la Red Española para la Vigilancia y el Estudio de la Resistencia a Antibióticos (REVERA), centralizada y coordinada por el Centro Nacional de Microbiología del Instituto de Salud Carlos III. Los datos obtenidos son enviados cada 4 meses a EARSS-Net para la elaboración de los informes anuales.

Siguiendo una Resolución de la Comisión Europea del año 2012, en el año 2014 se creó el Plan Nacional de Resistencia a los Antibióticos, aprobado por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud y por la Conferencia Intersectorial de

Agricultura. El objetivo primordial de este Plan, dando cumplimiento a la referida Resolución, era desarrollar posteriormente, el conocido como “Plan Estratégico y de Acción para reducir el riesgo de Selección y Diseminación de las Resistencias a Antibióticos”, movilizand o a todos los actores involucrados, y que constituye una valiosa herramienta en la lucha contra el incremento de las RB, el cual será comentado en la última parte del trabajo.

MECANISMOS DE RESISTENCIA DE LAS BACTERIAS A LOS ANTIBIOTICOS

La capacidad de una bacteria para sobrevivir en concentraciones de antibióticos (ABs) que inhiben o matan a otras de la misma especie es lo que se conoce como resistencia bacteriana (RB). Esto ocurre cuando las bacterias sufren algunas transformaciones que reducen o eliminan la eficacia del antibiótico.

Estas transformaciones pueden ser múltiples y complejas. (Figura 1).



Figura 1. Mecanismos de resistencia a los antibióticos.

Según el origen, estas transformaciones se pueden resumir en dos grandes grupos:

1-Mecanismos intrínsecos de la bacteria. Se producen por mutaciones espontáneas en los genes propios de la bacteria, ejemplo de ello es la resistencia a las fluoroquinolonas, (inhibidores de las enzimas necesarias para la replicación del DNA bacteriano), producida por mutaciones en los genes que codifican las enzimas encargadas de desenrollar el ADN en la división celular³.

2-Mecanismos extrínsecos a la bacteria. Cuando el microorganismo adquiere material genético extraño, lo que le confiere alguna capacidad para sobrevivir al ataque del antibiótico. Este hecho, que recibe el nombre de **Transferencia de genes de resistencia** entre bacterias, se puede efectuar de tres formas distintas:

2-a. Transformación. La bacteria captura este ADN del medio ambiente, procedente de otras bacterias (muertas o vivas con capacidad de bombear su ADN al exterior como *Listeria*, *Neisseria*, etc.).

2-b. Conjugación. Es el intercambio de plásmidos, que contienen genes de resistencia y que pueden pasar de un tipo de bacteria a otra.

Esta transmisión es altamente preocupante, ya que un solo plásmido puede conferir varias resistencias diferentes. En 1968, 12.500 personas murieron en Guatemala por una epidemia de diarrea causada por infección por *Shigella*. La bacteria contenía un plásmido con genes que conferían resistencia a 4 antibióticos. En USA se detectó en una mujer con ITU por *E. coli*, que contenía 15 genes de resistencia a antibióticos en dos plásmidos. Uno de esos genes es *mcr-1*, que confiere resistencia al antibiótico de última línea llamado colistina.

La producción de betalactamasas, enzimas que destruyen a los antibióticos betalactámicos, también es una muestra de este proceso de conjugación bacteriana. Estas betalactamasas, son producidas por genes que están en el interior de plásmidos u otros elementos genéticos móviles (transposones, integrones), los cuales pasan al interior de la bacteria y se incorporan al material genético propio⁴.

2-c. Transducción. Se transfieren los genes de resistencia de una bacteria a otra a través de bacteriófagos, los cuales son virus que infectan bacterias.

Actualmente se considera que los genes de resistencia de las bacterias ambientales son el principal reservorio de los genes de resistencias de las bacterias que infectan a los seres humanos.

Una vez adquirida la resistencia, ésta puede diseminarse de dos formas:

- 1- **Vertical:** Dispersión de una misma cepa de bacterias resistentes, transmitiendo el gen que ocasiona la resistencia a la descendencia de la bacteria, así tendríamos un clon de bacterias resistentes. Éstas pueden

acantonarse en determinados reservorios, y desde ahí, iniciar su diseminación al resto de la población. Como reservorios pueden actuar los animales de granja, los pacientes tratados con muchos antibióticos, algunos espacios dentro de los hospitales, como son las UCIs, los pacientes crónicos y los familiares sanos constituyéndose en portadores asintomáticos.

- 2- **Horizontal:** Dispersión de los genes que originan la resistencia, mediante los distintos tipos de transferencia de genes vistos previamente (plásmidos, transposones, integrones, virus, etc); facilitándose el intercambio de información entre una o diferentes especies. (Figura 2).

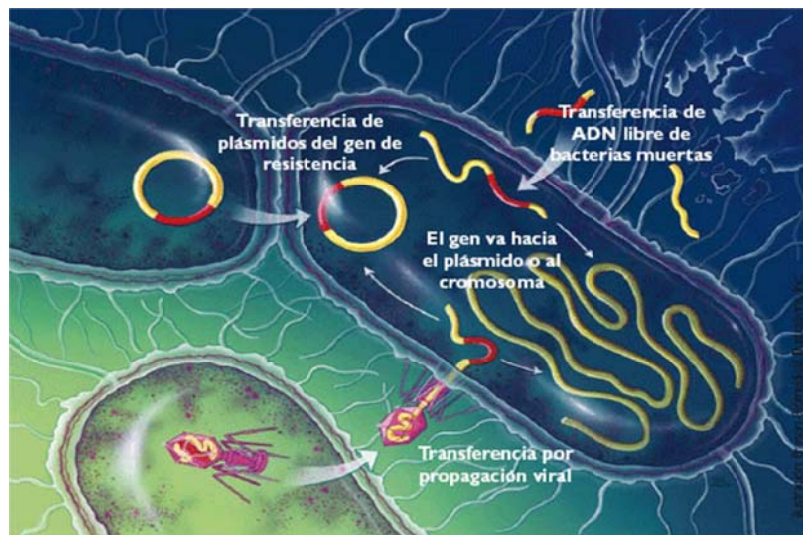


Figura 2. Transmisión horizontal de genes de resistencia a antibióticos entre bacterias (Mecanismos de Transferencia del gen de resistencia).

RESISTENCIA A ANTIBIÓTICOS EN ESPAÑA

A finales del siglo XX, los principales problemas de resistencia en nuestro país, estaban causados por bacterias Gram positivas, sobre todo cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina (SARM) a nivel hospitalario y, neumococos resistentes a penicilina y macrólidos, a nivel comunitario. Este problema, persiste en la actualidad, con prevalencias en torno al 25-30% del total de ambos agentes patógenos aislados⁵.

Los informes anuales de EARSS-Net ponen de manifiesto que los mayores porcentajes de RB se encuentran en los países del Sur y Este de Europa. España es uno de los países europeos con mayores tasas de RB, especialmente para bacterias hospitalarias,

siendo muy similares los porcentajes globales anuales en el periodo 2010-2015, entre el 25 y 50% de resistencia de los gérmenes analizados. (Figura 3).

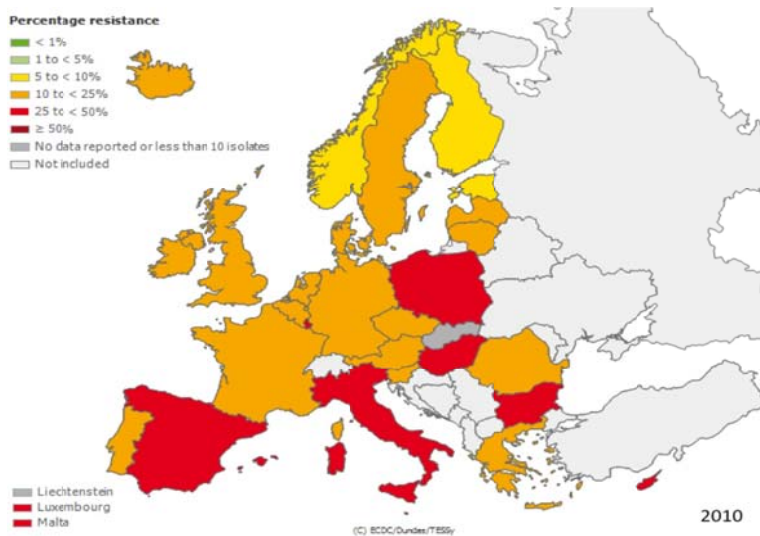


Figura 3. Porcentaje global de resistencias a antibióticos en Europa en 2010. EARSS-Net 2010.

En el 2013 la OCDE presentó un informe en donde se refería que para algunos gérmenes como el neumococo, el porcentaje de cepas resistentes a penicilina en España llegaba hasta el 50% de las cepas aisladas⁶. (Figura 4).

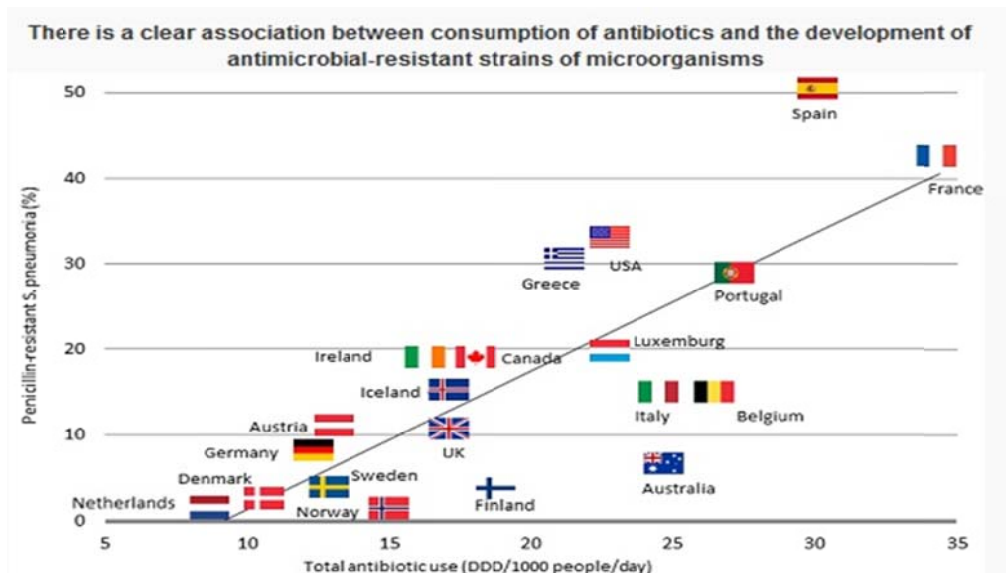


Figura 4-Porcentaje de resistencias a penicilina del neumococo en Europa 2013. OCDE.

La resistencia del neumococo a los antibióticos se produce por modificaciones en los receptores del germen a los que debe unirse el antibiótico para actuar, y no a la síntesis de betalactamasas, por lo que el uso de inhibidores de la misma (ácido clavulánico, tan usado en España) no estaría justificado para tratar estas infecciones.

Las enterobacterias constituyen otro de los principales microorganismos causantes de infecciones tanto a nivel hospitalario como comunitario. La resistencia a cefalosporinas de tercera generación (cefotaxima, etc), debida a la producción de betalactamasa de espectro extendido (BLEE), es un problema creciente en infecciones causadas por *E. coli* y *K. pneumonie*. En cuanto al primero, los estudios nacionales realizados en los años 2000 y 2006 muestran un aumento en su prevalencia de hasta 8 veces (del 0,5% al 4%).

En el año 2003 el 5,5% de las cepas invasivas de *E. coli* en España eran productoras de BLEE, aumentando hasta un 13,6% en el 2012, y descendiendo levemente en el periodo 2012-2015, siendo en este último año de 11,6% de las cepas aisladas^{7, 8}.

También ha ido aumentando la resistencia del *E. coli* a ciprofloxacino desde el 17% en 2001, con un pico del 35% en 2013. (Figura 5).

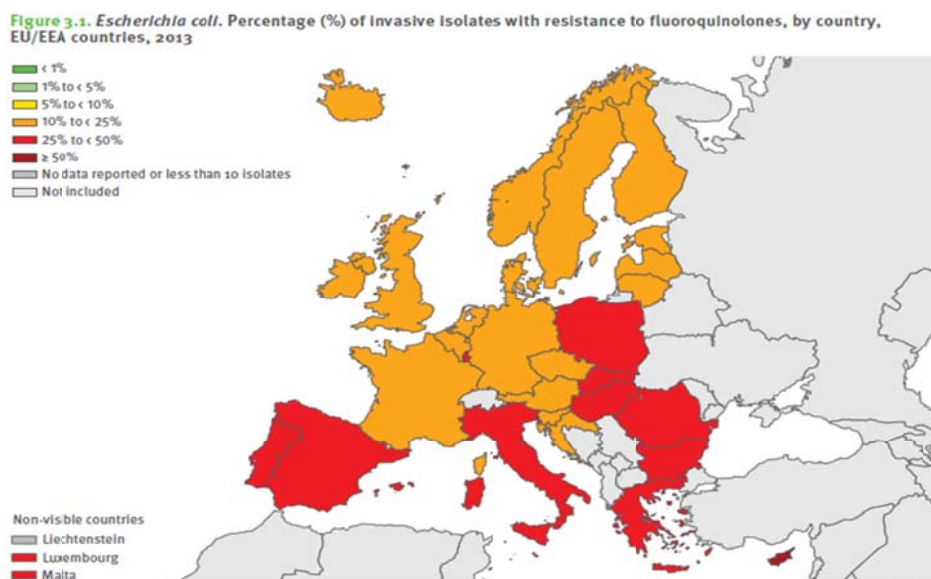


Figura 5. Resistencia del *E. Coli* a ciprofloxacino. EARSS-Net 2013.

No obstante, un hecho positivo, al igual que ha ocurrido con la resistencia a cefalosporinas de 3ª generación, es que en el último informe de EARSS-Net publicado en Enero del 2017, con los datos del año 2015, el porcentaje de cepas resistentes a fluoroquinolonas en nuestro país ha descendido hasta el 31,6%⁸.

Una de las mayores amenazas en la actualidad es la creciente diseminación en nuestro país de enterobacterias productoras de carbapenemasas (EPC)⁹, enzimas capaces de inactivar a los antibióticos carbapenemas (imipenem, meropenem, etc), el último

escalón disponible para el tratamiento de muchas de las infecciones bacterianas. Estas resistencias son responsables de la mortalidad de infecciones invasivas causadas por estos microorganismos, que se ha disparado hasta el 40-60%. El aislamiento de este tipo de microorganismos era insignificante en el 2009, pero los últimos datos disponibles, indican que su prevalencia global podría superar ya el 1%. En España, en los últimos 2-3 años, estamos asistiendo con mayor frecuencia a la descripción de importantes brotes hospitalarios causados por estas bacterias, así como también a un aumento progresivo de infecciones esporádicas, como se recoge en el informe EARSS-Net 2017.

Según datos del Programa REVERA, del Centro Nacional de Microbiología, el número de casos comunicados de infecciones con estos gérmenes aumentó de 15 en el 2009, hasta 237 en 2012. Este aumento se produjo principalmente por la diseminación intra, e inter-hospitalaria, de clones de *Klebsiella pneumoniae* productores de la carbapenemasa OXA-48.

Multiresistencia.

Es la resistencia de una bacteria a 3 o más antibióticos (MDR, en español BMR), habitualmente empleados en el tratamiento de infecciones producidas por dicho microorganismo, salvo en *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) y *Enterococcus spp.* resistente a vancomicina (ERV), que dada su patogenicidad, la multi-resistencia se considera a un solo antibiótico. Llamamos resistencia extrema o extendida (XDR) de una bacteria cuando solo es sensible a uno o dos antibióticos, y pan-resistencia (PDR) cuando es resistente a todos los antibióticos.

Estas multi-resistencias tienen una gran relevancia tanto clínica por la gravedad de las infecciones que pueden causar, puesto que suponen una gran dificultad para el tratamiento efectivo, como epidemiológica por la posibilidad de producir brotes epidémicos, transmitir el mecanismo de las resistencias, etc. El aislamiento de cepas de bacterias multi-resistentes está también aumentando en toda Europa, sobre todo bacterias Gram negativas y, en menor medida, en las Gram positivas^{8,10}.

1-Multiresistencia de gérmenes Gram negativos:

1-a. Enterobacterias (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *enterobacter spp*, etc).

Producen por sí mismas betalactamasas y también adquieren fácilmente plásmidos, que codifican otras betalactamasas, como las de espectro extendido (BLEE), por tanto son resistentes a penicilinas, cefalosporinas, (salvo cefamicina), y monobactámicos.

Estas enterobacterias productoras de BLEE se describieron inicialmente en España en 1988, *K. pneumoniae* y *E. coli* causaron brotes de infecciones hospitalarias en UCIs y áreas quirúrgicas de grandes hospitales. Sin embargo, hay que destacar que en los últimos años han producido infecciones extra-hospitalarias o comunitarias.

En la actualidad en España, entre el 5 y el 15% de las cepas aisladas de muestras clínicas producen BLEE¹¹.

Son factores que favorecen la infección hospitalaria: la edad avanzada, hemodiálisis, sondaje vesical, catéteres IV y tratamientos con antibióticos previos. Y la infección extra-hospitalaria está favorecida por haber estado recientemente hospitalizado o sometido a cirugía, así como tener antecedentes de tratamientos antibióticos previos.

1-b. *Pseudomona aeruginosa*.

A principios del siglo XXI, el aislamiento de cepas de *P. aeruginosa* multi-resistentes no era infrecuente, pero aún no se consideraba un grave problema. En el último estudio multi-céntrico español publicado en el 2012, el 24 % de las cepas eran resistentes a 1-2 antibióticos y el 33% eran multi-resistentes¹². No obstante, en el último informe de EARSS-Net, publicado en 2017 con los datos del 2015, el porcentaje de cepas multi-resistentes en nuestro país ha descendido por debajo del 25%⁸. (Figura 6).

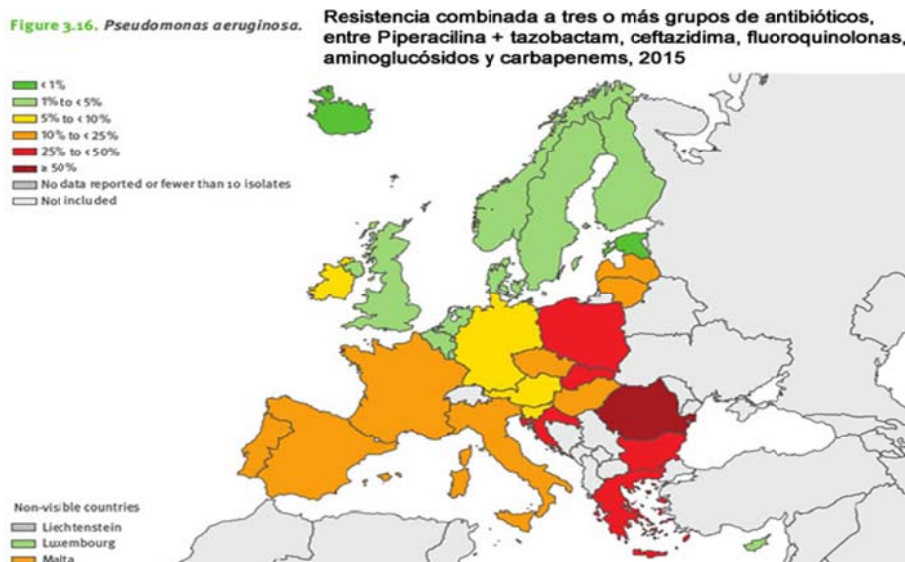


Figura 6. Porcentaje de *Pseudomonas aeruginosa* multi-resistentes en Europa. EARSS-Net 2017.

P. aeruginosa es naturalmente resistente a la mayoría de las penicilinas, cefalosporinas de primera, segunda y muchas de la tercera generación (excepto ceftazidima), cotrimoxazol, tetraciclinas y rifampicina. Esta resistencia intrínseca se debe a varios factores: poca permeabilidad de su membrana externa, sistemas dentro de la bacteria que expulsan fuera a las moléculas de antibióticos que logran entrar, y a la producción de una betalactamasa de tipo AmpC.

Además también puede adquirir fácilmente otras resistencias como son las resistencias a carbapenémicos (por producción de carbapenemasas, o por pérdida del poro OprD, por donde estos antibióticos penetran en la bacteria); así como también adquirir resistencias a aminoglucósidos o quinolonas (por sistemas de expulsión o, por producción de enzimas modificadoras)^{11, 12}.

Por todo esto se entiende bien que sea una bacteria muy agresiva que ha causado infecciones hospitalarias graves, (neumonías, bacteriemias-sepsis, infecciones de heridas quirúrgicas, sepsis de origen urinario), en pacientes inmunodeprimidos, en UCIs, o en unidades de Oncohematología.

1-c. *Acinetobacter baumannii*.

Es un germen hospitalario que sobrevive mucho tiempo en superficies expuestas al medio ambiente: humidificadores, equipos de ventilación, colchones, piel del personal sanitario, etc. Se le considera un organismo de baja agresividad, salvo en pacientes

críticamente enfermos o inmunodeprimidos, en quienes ocasiona brotes de infecciones hospitalarias. En España se han efectuado dos estudios multi-céntricos en los años 2000 y 2010, publicados en los años 2004 y 2013 respectivamente^{13,14}, comprobándose de forma muy preocupante que en el año 2010 el 94% de las cepas aisladas eran MDR, y el 86% XDR; habiéndose incrementado significativamente la resistencia a carbapenémicos, ceftazidima, piperacilina y colistina. En el informe de EARSS-Net del 2017 con los datos del año 2015, el porcentaje de cepas aisladas en nuestro país, resistentes a fluoroquinolonas, aminoglucósidos y carbapenenos era del 41,5%, casi de las más altas de Europa.⁸

2-Multiresistencia de germen Gram positivos

2-a. En España hace 5 años los porcentajes de *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina (SARM), y *enterococos* resistentes a vancomicina (ERV), estaban por debajo de la incidencia global en Europa, en donde hasta el 41% de las cepas de *S. aureus* aisladas eran SARM, y el 10 % de los *enterococos* aislados fueron resistentes a vancomicina. Según EARSS-Net en el año 2012 se aislaron en nuestro país un 24,2% de cepas de *Staphylococcus aureus* SARM, incrementándose ligeramente hasta 25,3% en el 2015⁸. (Figura 7).

Figure 7. *Staphylococcus aureus*: percentage of invasive isolates with resistance to meticillin (MRSA), EU/EEA, 2012 (left), 2015 (right)

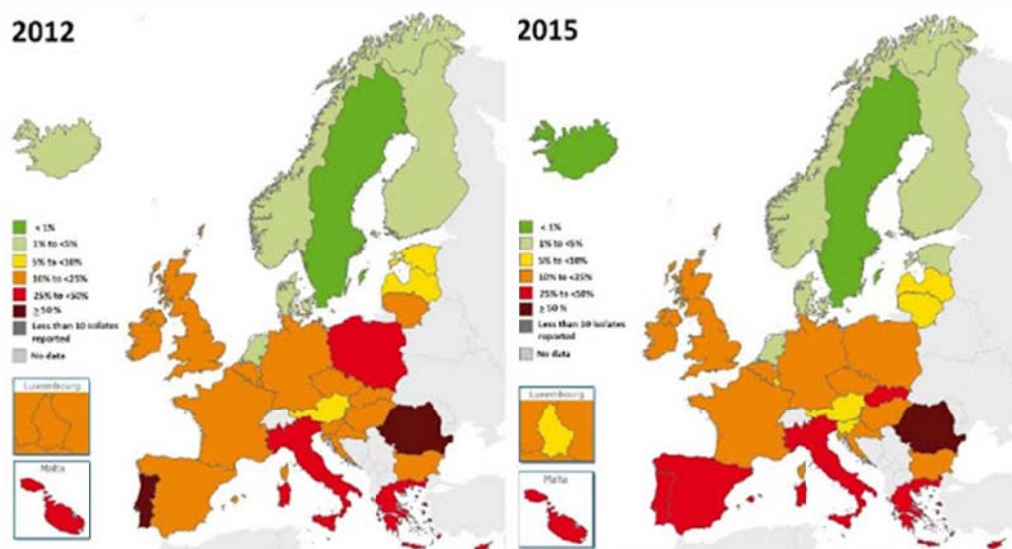


Figura 7. *Staphylococcus aureus* SARM en Europa. EARSS-Net 2017.

Estas cepas de SARM con mucha facilidad se hacen multiresistentes, tanto a macrólidos y quinolonas, como a aminoglucósidos y más recientemente, al linezolid. Provocan bacteriemias y neumonías en enfermos sometidos a ventilación mecánica.

En España se describió por primera vez una epidemia de SARM resistentes también a linezolid, asociándose claramente su aparición a un incremento del uso de ese antibiótico¹⁵. La causa de esta resistencia es un gen transmitido por plásmidos que contienen el gen *cfr*, que además, provoca resistencias a lincosamidas y cloranfenicol.

También se están comenzando a aislar cepas de SARM resistentes a glucopéptidos (vancomicina y teicoplanina), por engrosamiento de la pared de los gérmenes, lo que impide la adecuada penetración del antibiótico pero, afortunadamente en España son aún escasas.

La pérdida de sensibilidad a daptomicina es muy rara en estas bacterias.

2-b. *Enterococcus spp.*

Enterococcus faecalis y *faecium* son los microorganismos más abundantes en el intestino humano. Desde la década de los 80 son importantes patógenos hospitalarios. Provocan el 10% de todas las infecciones hospitalarias (bacteriemias, infecciones urinarias, infecciones de heridas quirúrgicas, etc), sobre todo en enfermos neutropénicos.

Son bacterias intrínsecamente resistentes a cefalosporinas, aminoglucósidos, y con especial capacidad para desarrollar resistencias a glucopéptidos y quinolonas. En Europa hay países como Grecia, Irlanda o Portugal, en donde el porcentaje de *E. faecium* resistente a vancomicina llega a ser del 20%, mientras que en España, aún este problema no tiene esa envergadura, no superando el 2,5% en el 2015⁸.

En los últimos años también se están describiendo resistencias a otros antibióticos que se emplean cuando hay resistencia a la vancomicina, como el linezolid; el mecanismo de resistencia puede ser una mutación en el ARN ribosómico de la bacteria o la entrada de un gen contenido en un plásmido¹⁶.

CAUSAS DEL AUMENTO DE RESISTENCIAS A ANTIBIÓTICOS: EL USO INAPROPIADO DE ANTIBIÓTICOS.

El aumento del número de bacterias resistentes a antibióticos es de causa multifactorial, pero el uso imprudente de antibióticos y las deficiencias en las estrategias de prevención y control de las infecciones son las principales⁴.

Las bacterias tienen algunas características que les facilitan conseguir resistencias a los antibióticos: alta velocidad de duplicación (muchas doblan su número en 30 minutos), pero con sistemas de reparación del ADN en la replicación, imprecisos y poco desarrollados. Por eso, presentan una alta tasa de errores de replicación o mutaciones espontáneas, las cuales, a veces, permiten a la bacteria resistir al ataque del antibiótico. Esta cepa mutante resistente suele quedar englobada en el conjunto de una gran población de bacterias sensibles al antibiótico, pero, posteriormente, con otra nueva presencia del antibiótico, la población sensible es eliminada y solo quedan las cepas resistentes, que ahora disponen de un ambiente ecológico (nicho) libre de competencia, ideal para diseminarse.

Aunque el uso adecuado de un antibiótico puede provocar este hecho, la incorrecta utilización de los mismos, y su uso excesivo, facilita y acelera este proceso, aumentando, por tanto, la probabilidad de aparición de resistencias.

Esto ha sido ampliamente demostrado en numerosos estudios. Por ejemplo, en un estudio multi-céntrico europeo¹⁷ se demostró la asociación del consumo de diversos antibióticos con el incremento de resistencias al mismo de forma estadísticamente significativa. Tal es el caso del consumo de eritromicina e incremento de resistencias a la misma del *neumococo* en 16 países (p: 0,0008), consumo de penicilinas e incremento de resistencias también del *neumococo* en 19 países (p: <0,0001), consumo de macrólidos e incremento de resistencia a eritromicina del *Streptococcus pyogenes* en 21 países (p: 0,0023), y consumo de quinolonas e incremento de las resistencias a ciprofloxacino del *E. coli* en 14 países (p:0,0023).

España es uno de los países más consumidores de antibióticos de Europa. En una encuesta del ECDC, realizada durante los años 2011-2012, el porcentaje de pacientes

ingresados en hospitales que recibían al menos un antibiótico era del 46%. (Figura 8).

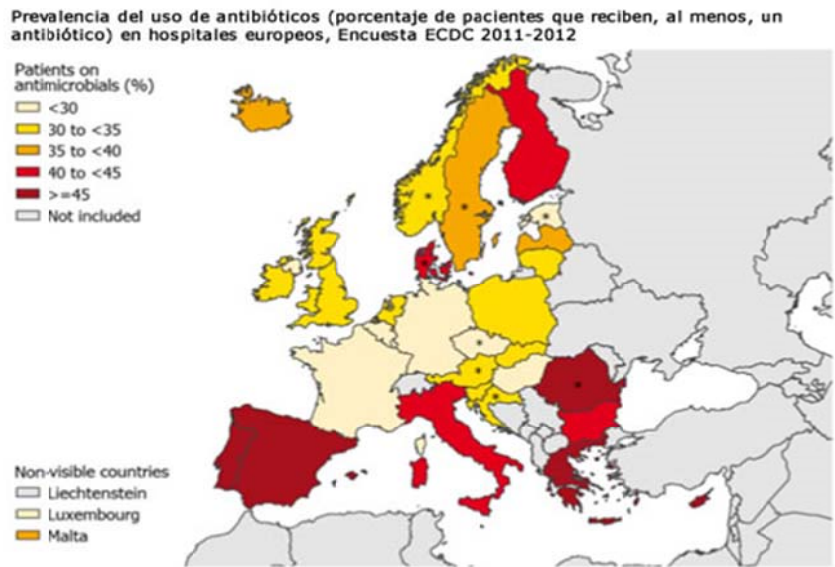


Figura 8- Porcentaje de pacientes que reciben al menos un antibiótico en Hospitales de Europa. ECDC.

En otra encuesta efectuada por la Comisión Europea a 27.969 personas en toda Europa, de las cuales 1053 fueron en España, publicada por el eurobarómetro especial sobre RB en Junio del 2016¹⁸, en el último año nuestro país resultó ser el segundo consumidor de antibióticos de la UE, con una cifra del 47%, frente al 34% de media europea y, lo que es más importante, con un incremento de 9 puntos respecto de la misma encuesta efectuada en el 2013. (Figura 9).

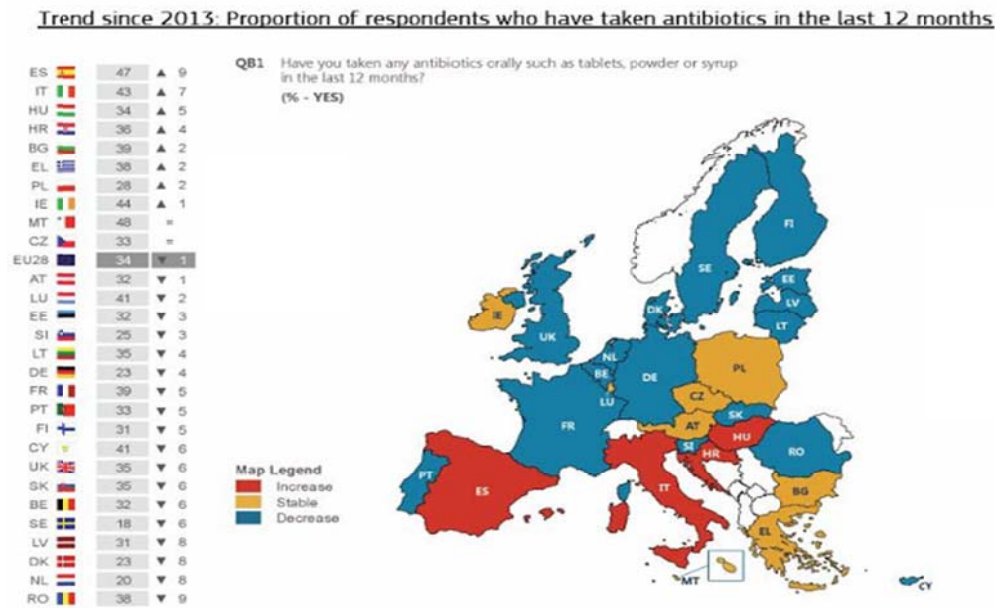


Figura 9. Evolución del consumo de antibióticos en Europa. Eurobarómetro 2016.

Además en estos países más consumidores se utilizan sin necesidad muchos más antibióticos de amplio espectro que en los países poco consumidores¹⁹.

La mayor parte del consumo de antibióticos en España, como en otros países, se produce en la Medicina extra-hospitalaria. El 85% del consumo se produjo en el tratamiento de infecciones respiratorias en épocas invernales, sobre todo en niños pequeños o en ancianos, la mayoría de las cuales están producidas por virus (gripe, etc.), no estando indicados, por tanto, los antibióticos. Dos de cada tres españoles piensan que los antibióticos son adecuados frente a la gripe, según el Ministerio de Sanidad.

En un estudio europeo, España se encuentra entre los países de Europa con mayor grado de automedicación de antibióticos y mayor acumulación de los mismos en el hogar. Hasta un 8% de la población consume antibióticos sin haberlo recetado el médico²⁰.

Estas cepas resistentes afectan después a otras personas más sensibles (enfermos crónicos, inmunodeprimidos, etc), que no han tomado antes los antibióticos causantes de las resistencias, pero sí sufren las consecuencias del mal uso de antibióticos que efectúan otras personas. Por eso, los antibióticos se consideran los únicos fármacos cuyos efectos indeseables pueden afectar no solo al individuo que los toma, sino también a su familia y a la comunidad, incluso mucho tiempo después de ser consumidos.

Una vez adquiridas y diseminadas las resistencias es difícil controlar el proceso, por lo que **sin duda**, el procedimiento más eficaz para su control es la **prevención**, mediante el consumo responsable de antibióticos, además de la mejora de las estrategias para la prevención y control de las infecciones^{4,5}.

MEDIDAS PARA LUCHAR CONTRA EL INCREMENTO DE LAS RESISTENCIAS

Al ser un problema de salud mundial, en un mundo globalizado las medidas aisladas o mal coordinadas tomadas en los diferentes países y regiones se han mostrado completamente ineficaces para controlar adecuadamente el problema^{5,21}.

En España, en el año 2011, únicamente el 40% de los hospitales efectuaban actividades de control y mejora del uso de antibióticos. Por tanto en el 60% de hospitales no se hacía este control en el uso de antibióticos lo que estaba contribuyendo a incrementar las RB. Estas bacterias resistentes pasarían posteriormente a afectar a otras personas en la comunidad, con lo cual la medida correcta en los primeros hospitales no estaba sirviendo para acabar con el problema en toda la comunidad.

Parece claro que las soluciones deben ser globales (nacionales y supranacionales), con respuestas de todos los sectores que intervienen, y bien coordinadas^{20,22}.

La primera estrategia mundial para combatir este problema fue establecida por la OMS en el año 2001. Con el título de “*WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance*”, promulgó 6 grandes líneas de acción²²:

1-Medidas educativas sobre el uso racional de los antibióticos, dirigidas a **pacientes y a la comunidad en general**.

2-Medidas educativas, elaboración de guías clínicas, medidas regulatorias, para los **profesionales** que prescriben (médicos, veterinarios) y dispensan (farmacéuticos) los antibióticos.

3-Programas de control de la infección en **hospitales**, guías, comisiones de control de infecciones y política de uso de antibióticos. Control del abuso de antibióticos en animales productores de carne.

4-Instar a los **Gobiernos** a hacer de las RB una prioridad nacional creando grupos nacionales e intersectoriales de trabajo, efectuando regulaciones legales al respecto, estableciendo normativas, guías, sistemas de vigilancia, etc.

5-Promover el **desarrollo de nuevos antimicrobianos y vacunas**. Incentivos para la cooperación.

6-**Cooperación internacional** para la contención de las resistencias, crear sistemas de vigilancia y alertas internacionales.

Siguiendo esta última línea de acción, en el año 2009 se creó un grupo de trabajo transatlántico Europa-USA, conocido por sus iniciales en inglés (TATFAR), para

intercambiar información, coordinación y cooperación, en el campo de las RB²³. En este grupo participaron el Ministerio de Sanidad y el Instituto de Salud Carlos III.

A nivel europeo, en el año 2011, la Comisión Europea efectuó un Plan de Acción sobre las RB, que incluyen 12 acciones fundamentales para la lucha contra la resistencia a antibióticos en los estados miembros, basadas en propuestas efectuadas previamente por los CDC americanos, y que deberían desarrollarse en el periodo 2011-2015²⁴.

Estas acciones son:

- Prevenir la infección: Vacunas. Retirada precoz de catéteres en hospitales.

- Diagnosticar y tratar la infección eficazmente. Adaptar siempre el tratamiento al agente patógeno determinado. Consultar a la comisión de expertos que se cree en el hospital.

- Buen uso de los antibióticos:

 - Medidas para control del uso de antibióticos (Guías de uso de antibióticos, Comisiones de seguimiento del cumplimiento de estas Guías, etc.).

 - Tratar la infección, no la contaminación ni la colonización.

 - Dejar de tratar si hay curación.

 - Usar siempre datos locales en cuanto a agentes infecciosos más frecuentes en la comunidad, para determinar los antibióticos empíricos que se recomendarán usar antes de recibir resultados de cultivos.

 - Saber rechazar la vancomicina.

- Prevención de la Transmisión

 - Aislar al agente patógeno.

 - Romper la cadena de transmisión.

PLAN NACIONAL DE RESISTENCIA A ANTIBIÓTICOS

El Consejo de Europa solicitó a los Estados miembros en 2012 que hicieran un Plan Nacional para la lucha contra la resistencia a antibióticos, de forma coordinada entre todas las personas y organismos implicados en la sanidad humana y animal de un país.

Como respuesta a esta solicitud, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), dependiente del Ministerio de Sanidad, convocó un grupo coordinador de trabajo, formado por representantes de 6 Ministerios (Sanidad, Agricultura, Economía, Interior, Educación y Defensa), de Colegios Profesionales (Médicos, Veterinarios, Farmacéuticos y Odontólogos), de Sociedades Médicas Científicas, Asociaciones Profesionales de Ganaderos, en total más de 240 expertos, y representantes de todas las Comunidades Autónomas, para la elaboración del llamado **PLAN NACIONAL DE RESISTENCIA A ANTIBIÓTICOS**, uno de cuyos principales objetivos fue el desarrollo del **PLAN ESTRATÉGICO Y DE ACCIÓN PARA REDUCIR EL RIESGO DE SELECCIÓN Y DISEMINACIÓN DE RESISTENCIA A ANTIBIÓTICOS**.

Dicho Plan fue terminado y aprobado en Junio y Julio del 2014 tanto por el Pleno del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud como por la Intersectorial del Ministerio de Agricultura respectivamente, y tiene un periodo de vigencia de 5 años: 2014-2018. La última actualización se ha efectuado en Septiembre del 2015 y está disponible para todas las personas que quieran consultarlo en la web de la AEMPS del Ministerio de Sanidad⁵.

Los objetivos del Plan son reducir la contribución del uso inadecuado de antibióticos, tanto en medicina humana como veterinaria, al incremento de las resistencias bacterianas y sus consecuencias sobre la salud, así como proteger eficazmente el arsenal terapéutico existente.

Para lograrlos existen 6 líneas estratégicas comunes tanto para sanidad humana como veterinaria. Cada línea estratégica se subdivide en un conjunto de medidas. (Figura 10).



Figura 10-Líneas estratégicas del Plan Nacional de Resistencias bacterianas a antibióticos.

Se han constituido diversos grupos de trabajo tanto en sanidad humana como animal para el desarrollo de todas las medidas de las líneas estratégicas, y se emiten informes anuales publicados en la web de la AEMPS del estado en el que se encuentra el desarrollo de las mismas. El último hace referencia al periodo Junio 2015- Junio 2016⁵.

A continuación se comentan estas líneas estratégicas y medidas:

-Línea estratégica 1: Vigilancia del consumo y de la resistencia a los antibióticos.

1-a-Supervisión y control del consumo de antibióticos, tanto en hospitales, centros de salud y en la ganadería. Siguiendo esta directriz se han desarrollado sobre todo en los hospitales, las Comisiones de Infecciones y Políticas Antibióticas (CIPA), integradas por miembros de los Servicios de Medicina Preventiva, Infecciosos, Microbiología, Farmacia, Cirugía, UCI y Dirección Médica, responsables, entre otras cosas, del diseño y divulgación de la política antibiótica del hospital y de las medidas de control de las infecciones²⁵. En este sentido, la implantación de la receta electrónica ha sido una acción muy positiva dentro de esta línea estratégica.

1-b-Mejorar la vigilancia de la resistencia a antibióticos.

En España existen diferentes redes de vigilancia en funcionamiento. El Instituto de Salud Carlos III es el responsable de la gestión de la Red Nacional de Vigilancia (REVERA) a través de uno de sus organismos, el Centro Nacional de Microbiología, y es el responsable, por tanto, de organizar bien el sistema para obtener estos datos de

forma adecuada y después publicarlos para tomar medidas específicas dirigidas al control y prevención de las Resistencias Bacterianas.

Es obligatorio informar de los datos de *enterobacterias* productoras de carbapenemasas y SARM. Actualmente se envían también al Programa Oficial de Vigilancia de Resistencias del Centro Nacional de Microbiología los datos de bacterias multi-resistentes, de resistencia extendida y pan-resistentes.

1-c-Controlar el uso de antibióticos críticos tanto en salud humana como animal. Estos antibióticos son los imprescindibles para el tratamiento de infecciones causadas por bacterias multi-resistentes.

-Prioridad 1: Cefalosporinas de 3ª y 4ª generación, quinolonas y fluoroquinolonas, glucopéptidos, macrólidos y carbapenemos.

-Prioridad 2: Aminoglucósidos, penicilinas sensibles a betalactamasas, con inhibidores de betalactamasas o, de amplio espectro. Fosfomicina, aztreonam, tigeciclina, daptomicina, linezolid, tedizolid, colistina.

1-d-Participar en proyectos europeos e internacionales para intercambiar información.

-Línea estratégica 2: Controlar las Resistencias Bacterianas.

2-a-Controlar la diseminación de bacterias resistentes. A todos los niveles, tanto en el ambiente sanitario, como en el hogar, en animales y en el medio ambiente: especialmente aquellas bacterias con mecanismos de resistencias transferibles (plásmidos), y las bacterias emergentes.

Para ello es importante identificar y potenciar la puesta en marcha de una red de laboratorios para la detección precoz de las bacterias resistentes, e identificar su mecanismo de resistencia, así como organizar bien los sistemas de vigilancia y control de las infecciones asociadas a la asistencia sanitaria.

También se debe desarrollar una red de vigilancia de bacterias patógenas en animales.

2-b-Diseñar y difundir herramientas para la promoción de las buenas prácticas de uso de antibióticos.

Se deben desarrollar **Programas/Equipos de Optimización del uso de Antibióticos (PROA)** y **Guías de buenas prácticas de tratamiento con antibióticos** en todos los sectores, no solamente hospitales, sino también en atención primaria, en donde se debe educar, orientar y concienciar a profesionales y pacientes. Para su éxito es de gran importancia que los PROA se articulen como Programas Institucionales, liderados por profesionales con amplio conocimiento en el uso de antibióticos y en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades infecciosas²⁶.

En muchas UCIs de hospitales se ha implantado el **Programa de Resistencia 0 (PRZ)** que será considerado al final del presente trabajo.

2-c-Elaborar informes para la prescripción excepcional de antibióticos.

2-d-Limitar el uso preventivo de antibióticos a casos concretos con necesidades clínicas definidas. Hay que identificar claramente las situaciones clínicas en las que se requiere el uso profiláctico de los antibióticos y redactar **Guías de administración de esta profilaxis, tanto en hospitales como en atención primaria.**

-Línea estratégica 3: Identificar e impulsar medidas alternativas y/o complementarias de Prevención y Tratamiento de las Infecciones:

3-a-Fomentar la mejora de la higiene, manejo y bienestar animal. Difundir estas buenas prácticas en **Guías ganaderas**, asegurándose bien que lleguen a los ganaderos.

3-b-Promover el desarrollo y uso de métodos de diagnóstico rápido, que permitan un diagnóstico precoz de la patología infecciosa susceptible o no de tratamiento antibiótico. Es el caso de las epidemias de gripe, en donde si se dispusiera en la totalidad de centros de salud de un **test de diagnóstico rápido y fiable de infección estreptocócica A faríngea** se limitaría mucho el uso de antibióticos en estas epidemias. Se están llevando a cabo **estudios de coste-efectividad**, para implantar de forma generalizada este test de estreptococo A en faringoamigdalitis.

3-c-Elaborar y publicar **Guías a nivel nacional que establezcan recomendaciones para la prevención de la infección tanto en hospitales, como en atención primaria.**

Estas recomendaciones pueden ser estándar (lavado de manos, etc.) o referidas a la prevención de infecciones específicas:

-Infecciones relacionadas con catéteres vasculares (sepsis): Implantación del **Programa de Bacteriemia Zero en las UCIs** ²⁷.

-Infecciones quirúrgicas: Correcto lavado de manos, uso de asepsia adecuada en batas, guantes estériles, mascarillas, etc.

-Infecciones asociadas a la sonda urinaria: No prolongar su uso más allá de lo estrictamente necesario, manipulaciones asépticas de la misma, etc.

-Infección Respiratoria. En las UCIs, proporcionó muy buen resultado el **Programa Neumonía Zero**, en referencia a las medidas adecuadas para reducir ostensiblemente las infecciones respiratorias asociadas a la Ventilación Mecánica.²⁸

-Prevención de infecciones provocadas por microorganismos de especial relevancia epidemiológica.

-Inmunización de pacientes de riesgo: Vacuna antineumocócica a niños con enfermedades cardíacas o respiratorias importantes.

-Línea estratégica 4: Investigación. Desarrollar y promover una estrategia común en materia de investigación:

Desde el Ministerio de Sanidad se ha establecido una colaboración continua con la iniciativa europea Joint Programming Initiative on Antimicrobial Resistance (JPIAMR) en materia de investigación sobre la problemática asociada a la aparición y diseminación de las RB, estableciendo diversas líneas de investigación coordinadas para:

4-a-Mejorar el conocimiento de las causas y consecuencias de la aparición y diseminación de las RB.

4-b-Mejorar el conocimiento de los mecanismos de las RB.

4-c-Desarrollar nuevos métodos de detección y caracterización de las RB.

4-d-Apoyar a los laboratorios en la investigación de nuevos antibióticos.

4-e-Promover la investigación de alternativas a los antibióticos en el campo de la Inmunidad. Nuevas vacunas conjugadas, tratamientos con inmunoglobulinas, etc.

4-f-Desarrollar la investigación epidemiológica y socioeconómica para:

-Mejorar el conocimiento de los motivos que causan un uso inadecuado de antibióticos tanto en Atención Primaria como en las explotaciones ganaderas.

-Evaluar las consecuencias de este incremento en las RB tanto en morbi/mortalidad, como en costes económicos.

Línea estratégica 5- Formación e Información a los Profesionales Sanitarios.

5-a-Proporcionar adecuada y obligatoria información a los profesionales sobre los riesgos del desarrollo de RB y sobre los beneficios del uso racional de los antibióticos, incluyendo esta información en los módulos de atención continuada.

5-b-Promover las comunicaciones en foros científicos sobre control de resistencias y uso prudente de antibióticos.

5-c-Promover esta formación en el uso racional de los antibióticos en todos los periodos de formación del profesional de la salud: universitaria (en todas las ciencias de la salud), especializada y continuada.

5-d-Desarrollar medidas de autoevaluación de los prescriptores, tanto a nivel hospitalario como en atención primaria, para que el profesional tome conciencia de cuál es su práctica, en comparación con la de otros profesionales.

Línea estratégica 6: Comunicación y sensibilización de la población del uso racional de los antibióticos y de los riesgos existentes si esto no se hace.

Esto se debe hacer tanto para la población general:

6-a-Publicaciones regulares en prensa de artículos firmados por líderes de opinión. Publicación del video para la promoción del Plan Estratégico en la web de la AEMPS y en you-tube el 1 de Febrero del 2016 y otros posteriores para la sensibilización de la población general sobre la problemática de la resistencia a antibióticos. Desarrollo y publicación de un folleto institucional (díptico).

6-b-Realización de forma regular de programas televisivos divulgativos de esta materia, efectuados con personal cualificado, sobre todo en la celebración del día

europeo para el uso prudente de antibióticos, el día 18 de Noviembre y del día mundial de la higiene de manos, el 5 de Mayo.

6-c-Establecer y publicitar una plataforma on line de información para los consumidores, como puede ser el desarrollo de una web específica del Plan Nacional de Resistencia.

También se efectuará esta comunicación y sensibilización a determinados subgrupos de la población, como son los ganaderos, personas que tengan animales mascota en su domicilio, escuelas, personas que cuidan a pacientes ancianos y niños, ancianos (con tendencia al acopio de medicamentos), etc, etc.

PROGRAMA DE RESISTENCIA ZERO EN UCIs ESPAÑOLAS

Animados por los buenos resultados de los Programas de Bacteriemia Zero (2008-2012)²⁷ y Neumonía Zero (2011-2012)²⁸, el Ministerio de Sanidad, en coordinación con la SEMICYUC (Sociedad Española de Medicina Intensiva y Unidades Coronarias) y SEEIUC (Sociedad Española de Enfermería Intensiva y Unidades Coronarias), las Consejerías de Salud y las Gerencias de los Hospitales, coordinó y financió la elaboración y aplicación del Programa de Resistencia Zero en las UCIs de toda España, cuya implantación progresiva se ha venido efectuando desde el año 2015²⁹.

El objetivo fundamental del Programa es la prevención del desarrollo de bacterias multi-resistentes (BMR) en pacientes críticos. Para ello se han elaborado un conjunto de recomendaciones en las actuaciones con los pacientes ingresados en las UCIs, encaminadas a reducir, al menos en un 20%, la tasa de pacientes en los que se identifican una o más BMR.

Además, con este Programa se promueve la cultura de seguridad en dichas unidades.

Las bacterias objetos de este Programa son: *Acinetobacter baumani* resistente a carbapenemos, *Pseudomona aeruginosa* resistente a más de 3 grupos de antibióticos, *Enterobacterias* BLEE y productoras de carbapenemasas, *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina (SARM), y *Enterococcus spp* resistentes a vancomicina (ERV).

Las recomendaciones en el manejo de estos pacientes son las siguientes:

1ª- En cada UCI debe haber **un médico responsable** del control de los antibióticos, a ser posible, miembro de la Comisión Hospitalaria de Infecciones para trabajar de forma coordinada, estableciendo una determinada **política de antibióticos en la UCI**:

-Utilizar ABs solo cuando existe la sospecha clínica o microbiológica de una infección. No administrarlos cuando se aíslan gérmenes en cultivos de vigilancia o en muestras donde habitualmente existe flora saprofita poco virulenta, o en aquellas en las que es frecuente la colonización.

-Establecer protocolos de tratamiento AB consensuados con la Comisión Hospitalaria de Infecciosos y con el resto del personal médico de UCI, según los gérmenes más frecuentemente aislados.

Elegir también los ABs empíricos, siguiendo esos Protocolos. Usar solo empíricamente los ABs de amplio espectro frente a BMR, en casos de sepsis grave/shock séptico y alta sospecha de estar causados por BMR. Monitorizar su eficacia, realizando valoraciones clínicas a las 72 horas de su inicio; si empeoramiento clínico, revisar dosis, vías de administración, valorar focos infecciosos alternativos, nuevas baterías de cultivos y si hay que cambiar o no la antibioterapia empírica usada.

-Asesorar al resto de médicos de UCI en el manejo de los ABs, consensuando indicaciones, elección del AB, dosis, duración del tratamiento, ajustes y retirada de los mismos.

-Establecer indicaciones claras y consensuadas para la profilaxis AB, la cual se efectuará por cortos periodos de tiempo.

-Obtener previamente al inicio del tratamiento AB la muestra más adecuada y de forma correcta (de sangre, al menos 2 hemocultivos) y, actualizar las normas de manejo de las muestras: transporte, tiempo máximo en el que deben llegar al laboratorio, etc. Estrecho contacto con Microbiología para obtener respuestas rápidas del resultado de los cultivos.

-Ajustar el uso de los ABs: cuando se conozcan los resultados de los cultivos, seleccionar el AB más eficaz según su CMI y de menor espectro, y preferiblemente aplicar monoterapia.

-Vigilar la aparición de efectos secundarios o flora emergente multi-resistente: toxicidad renal, ótica, hematológica; selección de cepas mutantes o resistentes.

-Efectuar reuniones periódicas con todo el equipo médico, corresponsabilizando a todos de la necesidad del cumplimiento de las normas de la política de AB establecida, y vigilando que se cumple. En esas reuniones además se presentarán indicadores del consumo de ABs, se evaluarán las tasas de infección así como los patrones de sensibilidad y aparición de resistencias de los gérmenes.

-Comunicar todos los datos referidos previamente, y participar en los sistemas de vigilancia de **Infecciones asociadas a la asistencia sanitaria (IRAS)**, introduciendo esos datos en una base de datos común para todo el Proyecto RZ, que es el **Registro Envin-Helics**. Fue declarado en Diciembre del 2014 por el Ministerio de Sanidad, Registro de Interés Nacional, y desde 2015, es el instrumento para la obtención de los datos de infecciones de las UCIs, formando parte del Registro Nacional de Vigilancia de IRAS³⁰.

En este Registro participan unas 200 UCIs (más de 1000 profesionales) además de las UCIs de Pediatría. Cada UCI tiene acceso a esta base de datos con un código individual. De esta forma el médico responsable del Proyecto RZ introduce sus diferentes indicadores y obtiene información comparativa de los mismos en relación con otras unidades, e información detallada de incidencia, prevalencia, uso de ABs y resistencias de los gérmenes BMR a los mismos, tanto a nivel local, autonómico y nacional.

-Por último, a través del médico responsable del control de infecciones y política AB en UCI, la unidad debe someterse al control de auditorías externas para verificar el grado de cumplimiento de los protocolos asistenciales.

2ª Recomendación del Proyecto RZ: En cada UCI debe haber **una enfermera**, al menos, como referente del Proyecto, **responsable del control de las medidas dirigidas a evitar la transmisión de BMR**.

Estas medidas básicas y muy importantes son: la higiene correcta de manos y el uso de guantes.

La higiene estricta de manos con soluciones de base alcohólica (si las manos están limpias), o agua y jabón antiséptico (si están manchadas), junto con el adecuado uso de

guantes, son dos de las medidas más eficaces para la prevención de la transmisión de infecciones. Sin embargo, el nivel de cumplimiento de esta medida es bajo, menos del 40%³¹.

Se aconseja practicar esta higiene de manos según los 5 momentos de la OMS: antes y después del contacto con el paciente, antes de realizar una tarea aséptica y después del contacto con el entorno del paciente o riesgo de exposición a sus líquidos corporales.

Son misiones de esta enfermera referente del Proyecto RZ:

- Promover que en cada punto de asistencia al paciente estén disponibles las soluciones de base alcohólica, los jabones antisépticos y los guantes, así como colocar en lugares bien visibles los esquemas de la correcta higiene de manos, publicados por las autoridades sanitarias europeas³².

Los guantes no reemplazan al lavado de manos. Su uso sirve para reducir el riesgo de que el personal sanitario adquiera infecciones del paciente, o transmita su flora a los pacientes, así como evitar la transmisión de un paciente a otro a través de las manos del personal sanitario. Por eso solo se deben usar en el entorno del paciente y retirarse antes de salir de la habitación.

- Instruir a todo el personal sanitario de la unidad, del deber de vigilar que se efectúe un correcto cumplimiento de las mismas.

3ª Recomendación Proyecto RZ: Realizar una **búsqueda activa de gérmenes BMR en todos los pacientes cuando ingresan en la unidad** y, posteriormente, realizar controles una vez a la semana mientras estén ingresados. Esto se hace recogiendo los llamados **cultivos de vigilancia** de muestras en las que se sabe que existe una alta probabilidad de encontrar gérmenes BMR: frotis faríngeo, nasal y rectal o, lugares donde haya alguna herida.

Esta estrategia sirve para identificar precozmente la presencia de BMR, incluirlo en la Historia Clínica del paciente como una Alerta epidemiológica o en bases de datos del Departamento de Medicina Preventiva, para primero, adoptar medidas de aislamiento de contacto y, en segundo lugar, conocer el estado de portador de BMR de ese paciente, en los hipotéticos siguientes ingresos del mismo en el Hospital.

4ª Recomendación: **Identificar a aquellos enfermos al ingreso en UCI con elevado riesgo de ser portadores de BMR**, antes de tener los resultados de los cultivos de vigilancia. Para ello se debería **realizar una lista de verificación de las siguientes circunstancias de riesgo**:

- Que el paciente haya estado ingresado anteriormente > 5 días en los últimos 3 meses.
- Que proceda de una vivienda institucionalizada: asilo, prisión, etc.
- Si ya se conoce su estado de portador o infección previa por BMR (Alerta en su Historia Clínica).
- Si ha recibido ABs > 7 días en el mes previo.
- Si está en hemodiálisis o diálisis peritoneal por padecer insuficiencia renal crónica.
- Si padece alguna patología crónica susceptible de colonización por BMR: fibrosis quística, bronquiectasias, úlceras crónicas, etc.

Si se detectan algunas de estas circunstancias o factores de riesgo, se debe proceder al aislamiento de contacto del enfermo, hasta tener los resultados de los cultivos de vigilancia del mismo.

5ª Recomendación: **Controlar el cumplimiento de las diferentes precauciones** tanto estándar como las basadas en los mecanismos de transmisión (aislamientos de contacto, aire, gotas, etc).

Se reconoce al personal de enfermería la autoridad para controlar el cumplimiento de la normativa, para ello también serán los responsables de que todo el material necesario en los aislamientos esté a la entrada de la habitación o en el entorno próximo al enfermo.

Por su importancia se especifican las medidas a tomar en los aislamientos de contacto:

- El paciente debe estar ubicado en una habitación individual, con la puerta cerrada, y que disponga de jabones antisépticos y soluciones de base alcohólica.
- Se debe efectuar higiene de manos según los 5 momentos de la OMS y usar guantes de forma correcta.

-Uso de batas de todo el personal en contacto con el paciente o superficies u objetos potencialmente contaminados. Quitársela, al igual que los guantes, antes de salir de la habitación.

-Usar mascarillas en aquellos procedimientos que puedan provocar salpicaduras o nebulizaciones de sangre, secreciones, fluidos corporales o excreciones.

-El material clínico y el de higiene del paciente son de su uso exclusivo. Al alta, el material debe limpiarse, desinfectarse y/o esterilizarse. El material de un solo uso debe eliminarse y no acumularse en la habitación.

-Gestionar los residuos sanitarios siguiendo la normativa legal vigente.

-Limitar los traslados del paciente fuera de la habitación a situaciones estrictamente necesarias, avisando al servicio receptor sobre el requerimiento de medidas de aislamiento. Programar ese paciente para último de alguna exploración que se efectúe fuera de la habitación (TAC, etc.).

-Autorizar el menor número posible de visitas y, los que pasen a la habitación, deben entrar informados de las medidas de aislamiento que tienen que adoptar.

6ª Recomendación: Disponer de un **protocolo actualizado de limpieza diaria y terminal** de las habitaciones ocupadas por pacientes con BMR, consensuado entre el Servicio de limpieza y los responsables del control de las infecciones en la Unidad.

En este protocolo debe constar el responsable del cumplimiento del mismo y, establecer los controles para asegurar la eliminación de los BMR, una vez se ha efectuado la limpieza terminal. Esto lo debe conocer todo el personal de limpieza de la UCI.

7ª Recomendación: **Elaborar una ficha/documento de limpieza** del material clínico y de los aparatos de exploración existentes en la UCI, que son de uso común por los pacientes ingresados; debiendo constar en la misma la frecuencia de la limpieza, los productos a emplear y quien se encarga de la misma.

El personal sanitario se debe responsabilizar de esta limpieza y también de la del material no sanitario: ordenadores, teléfonos, llaves, etc.

8ª Recomendación: Incluir en la higiene diaria de los pacientes con BMR, **productos que contengan Clorhexidina**, tanto jabones al 4%, como otros productos impregnados al 2%.

Existe respaldo científico suficiente que avala su uso³³.

9ª Recomendación: Ante la sospecha de un brote epidémico, se recomienda **tipificar a nivel molecular el microorganismo causante**, para conocer el clon/es responsable del brote y su trazabilidad.

Los centros que no dispongan de los medios necesarios, pueden recurrir gratuitamente al Centro Nacional de Microbiología del Instituto de Salud Carlos III.

Resultados. Según el registro Envin-Helics, con la aplicación de las recomendaciones del Proyecto RZ, en el año 2015 se obtuvo una mortalidad global en las UCIs del 9,27%, la más baja de todas las registradas a lo largo de los años anteriores, con un ligero repunte hasta el 9,73% en el 2016.

Además, otra de las aportaciones del Proyecto RZ, ha sido demostrar que la mayoría de BMR que se identifican en los pacientes ingresados en UCI, ya estaban presentes en el paciente en el momento de su ingreso en la unidad, llegando a ser hasta un 60% de todas las aisladas.

Fue muy notorio en los datos del 2015 el importante aumento de identificación de pacientes con *Enterobacterias* BLEE y de SARM, sobre todo al ingreso del paciente en la UCI, así como la disminución de bacterias productoras de carbapenemasas, de *Acinetobacter baumannii* y *ERV*, tendencias que se mantienen en 2016.

Según el último Informe Envin publicado en Marzo del 2017 con los datos del 2016, solo el 9,34% de los pacientes ingresados en UCI, han adquirido una infección durante su estancia en la unidad. Se ha logrado un 40% de los días de estancia libre de antibióticos, lo cual supone un 3% más que en 2015 y 7% más que en 2009. El uso de antibióticos muy importantes como los antipseudomónicos, carbapenemos o colistina se ha mantenido, incluso disminuido, en los últimos 3 años, tanto en indicaciones como en duración.

Todos estos hechos muestran que las UCIs españolas han sido pioneras en la optimización del uso de antibióticos.

Entre otras iniciativas hospitalarias para luchar contra el aumento de las RB, está la de crear una base de datos en Medicina Preventiva en donde estén incluidos todos los pacientes BMR, y crear en sus Historias Clínicas una Alerta de que el paciente tiene este germen, para que, en posteriores visitas al hospital (Urgencias, consultas, hospital de día, etc.), se tomen las precauciones necesarias para evitar la transmisión de estos gérmenes a otros enfermos del hospital: lavado de manos, guantes, aislamiento de contacto, etc.

Algunos hospitales han desarrollado una herramienta informática que detecta cuando el paciente está de nuevo en el mismo y emite una comunicación del estado de portador del germen por SMS al personal de guardia en Urgencias o, por mail, al resto de Servicios implicados en el problema: Medicina Preventiva, Infecciosos, Medicina Interna, Dirección Médica, etc.

CONCLUSIONES.

1-El incremento de las RB a los antibióticos, especialmente el fenómeno creciente de la multi-resistencia, constituye un inquietante problema de Salud Pública mundial puesto que genera mayor morbi-mortalidad de las infecciones, poniendo en peligro los avances de la Medicina moderna: transplantes, lucha contra el cáncer, etc. Así mismo ocasiona cuantiosos gastos a los sistemas sanitarios y una preocupante disminución del número de antibióticos eficaces contra las infecciones.

2-Las causas principales de este incremento son el uso inapropiado y excesivo de antibióticos y las deficiencias en las estrategias de prevención y control de las infecciones.

3-En España hay claramente una relación directa entre ser el segundo país más consumidor de antibióticos de Europa y uno de los países con mayor resistencia global de los gérmenes a los mismos.

4-Actualmente se considera que los genes de resistencia de las bacterias ambientales son el principal reservorio de genes de resistencia de las bacterias que infectan a los seres humanos. Éstas adquieren los referidos genes por mecanismos de transferencia externa, especialmente por intercambio de plásmidos (conjugación).

5-En nuestro país, en el periodo 2012-2015 incrementaron las resistencia de *E. Coli* y *K. Pneumoniae* a aminopenicilinas, fluoroquinolonas y cefalosporinas de tercera generación, tanto aisladamente como en forma de multi-resistencia a los 3 grupos de antibióticos. *P. Aeruginosa* en 2015 mantuvo la tendencia de resistencias decrecientes comunicadas ya en el periodo 2011-2014 respecto de fluoroquinolonas y aminoglucósidos y creciente respecto de piperacilina-tazobactam. El 13,7% de las infecciones fueron multi-resistentes. El porcentaje de resistencias de los SARM incrementó ligeramente desde el año 2012, 24,2%, hasta 25,3% en el 2015.

6-Al ser un problema de Salud Pública mundial, las soluciones se deben tomar de forma coordinada entre los distintos países y entre todos los estamentos sanitarios de un mismo país.

7-En los últimos años existe una concienciación de la seriedad del problema por parte de los servicios sanitarios de los países y una respuesta coordinada con importante intercambio de información. En este sentido el sistema de vigilancia de RB en Europa, EARSS-Net, ha representado una importante herramienta en la lucha coordinada contra el incremento de RB.

8-El Plan Estratégico y de Acción para reducir el riesgo de selección y diseminación de resistencia a antibióticos y el Programa de Resistencia Zero (RZ) en las UCIs, son los dos máximos exponentes en España de la lucha contra el incremento de RB. Los PROAs y el trabajo de las diferentes comisiones para el control de infecciones tanto hospitalarias como en atención primaria, han supuesto unos instrumentos de racionalidad y control en el uso de los antibióticos muy importantes.

9-No obstante, es necesaria aún una mayor divulgación de la seriedad del problema y del uso racional de los antibióticos, tanto a la población general, como a todos los agentes sanitarios relacionados con la prescripción y dispensación de antibióticos.

10-Así mismo, es necesario incrementar el desarrollo y comercialización de nuevos antibióticos y nuevos agentes antimicrobianos (anticuerpos monoclonales, vacunas, etc.), frente a los principales gérmenes multi-resistentes.

Solo desde la concienciación de la población general y las buenas prácticas del personal sanitario, trabajando de forma coordinada entre los diversos estamentos de un país y sistemas sanitarios de todos los países, se podrá conseguir el objetivo de controlar el incremento preocupante de RB y con ello proteger un aspecto esencial de la salud de la población: la eficacia de los antibióticos para curar las infecciones bacterianas.

BIBLIOGRAFIA

1-<http://www.ecdc.eu.int/>

2-<http://www.rivm.nl/earss/>

3-Bastida T, Pérez-Vázquez M, Campos J, et al: Levofloxacin treatment failure in *Haemophilus influenzae* pneumonia. *Emerg Infect Dis* 2003; 9:1475-8.

4-Martínez-Martínez L, Calvo J. Desarrollo de las resistencias a los antimicrobianos: causas, consecuencias y su importancia para la salud pública. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2010 Nov; 28 Suppl 4: 4-9.

5-<http://www.aemps.gob.es/publicaciones/..plan-estrategico-antibioticos/home.htm>

6-<http://www.oecd.org/heath/health-systems/health-at-a-glance.htm>

7-<http://www.ecdc.europa.eu/eu/activities/surveillance/EARS-Net/Pages/index.aspx>

8- European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2015. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2017.

9-Oteo J, Saez D, Bautista V, et al. Carbapenemase-producing enterobacteriaceae in Spain in 2012. *Antimicrob Agents Chemoter* 2013 Dec; 57(12):6344-7.

10-Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, et al. Multidrug-resistance, extensively drug-resistance and pandrug-resistance bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect* 2012 Mar; 18(3):268-81.

11-Fariñas MC, Martínez-Martínez L. Infecciones causadas por bacterias Gram negativas multiresistentes: Enterobacterias, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y otros bacilos Gram negativos no fermentadores. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2013; 31(6):402-409.

12-Cabot G, Ocampo-Sosa A, Domínguez M, et al. Genetic markers of widespread extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* high-risk clones. *Antimicrob Agents Chemoter* 2012; 56:6349-57.

13-Fernández-Cuenca F, Pascual A, Ribera A, et al. Clonal diversity and antimicrobial susceptibility of *Acinetobacter baumannii* isolated in Spain. A nation wide multicenter study: GEIH-Ab Project (2000). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2004; 22:267-71.

14-Fernández-Cuenca F, Tomás-Carmona M, Caballero-Moyano F, et al. Actividad de 18 agentes antimicrobianos frente a aislados clínicos de *Acinetobacter baumannii*: segundo

estudio nacional multicentrico: Proyecto GEIH-REIPI-Ab 2010. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2013; 31:4-9.

15-Morales G, Picazo JJ, Baos E, et al. Resistance to linezolid is mediated by cfr gene in the first report of an outbreak of linezolid-resistance *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 2010; 50:821-5.

16-Canton R, Ruiz-Garbajosa P. Infecciones causadas por bacterias Gram positivas multiresistentes (*Staphylococcus aureus*, *Enterobacter* spp). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2013; 31(8):543-551.

17-Gooseus H, Ferech M, Van der Stichele R, Elseviers M; ESAC Project Group (Campos J Spain). Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet* 2005; 365:579-87.

18-http://www.ec.europa.eu/dgs/health.../eb445_amr_generalreport_en.pdf

19-Orero A, Gonzalez J, Prieto J, et al. Antibióticos en los hogares españoles. Implicaciones médicas y socioeconómicas. *Med Clin (Barc)* 1997; 109:782-5.

20-Grigoryan L, Haaijer-Ryskamp FM, Burgerhof JG, et al. Self-medication with antimicrobial drugs in Europe. *Emerg Infect Dis* 2006; 12:452-9.

21-Alós JI. Resistencias bacterianas a los antibióticos: una crisis global. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2015; 33(10):692-699.

22-http://www.who.int/drugresistance/WHO_Global_Strategy.htm/en/index.html.

23-<http://www.ecdc.europa.eu/eu/activities/diseaseprogrammes/TATFAR>.

24-

http://www.ec.europa.eu/dgs/health_consumer/docs/communication_amr_2011_748_es.pdf

25-Armiñanzas C, Fernandez Sampedro M, Gutierrez Cuadra M, Gonzalez Rico C, Arnaiz de las Revillas F, Arnaiz A, Fariñas MC. Uso racional de los antibióticos y multiresistencia. Nuevos antimicrobianos. *Rev Med Valdecilla* 2016,1 (1): 35-43.

26-Rodriguez-Baño J, Paño Pardo JR, Alvarez-Rocha L, Asensio A, Calbo E, Cercenado E et al. Programas de optimización de uso de antimicrobianos (PROA) en hospitales españoles: documento de consenso GEIH-SEIMC, SEFH, SEMPSPH. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2012; 30 (1):22e1-22e23.m

27-<http://www.semicyuc.org/temas/calidad/bacteriemia-zero>.

28-http://www.semicyuc.org/sites/default/files/protocolo_nzero.pdf.

29-[http://www.semicyuc.org/Investigacion/Proyectos de la SEMICYUC](http://www.semicyuc.org/Investigacion/Proyectos%20de%20la%20SEMICYUC)

30-[http://www.semicyuc.org/Investigacion/Proyectos de la SEMICYUC/Proyecto ENVIN](http://www.semicyuc.org/Investigacion/Proyectos%20de%20la%20SEMICYUC/Proyecto%20ENVIN)

31- B Allegranzi, A Gayet-Ageron, N Damani, L Bengalay, ML Mc Laws, ML Moro et al. Global implementation of WHO's multimodal strategy for improvement of hand hygiene: a quasi-experimental study. *Lancet Infect Dis* 2013; 13: 843-51.

32- Magiorakos AP, Leens E, Dronvot V, May-Michelangeli L, Reichard C, Gastmaier P et al. Pathways to clean hands: highlights of successful hand hygiene implementation strategies in Europe. www.eurosurveillance.org

33-Derde LPG, Cooper BS, Goosens H, Malhortra-Kumars S, Willems RJL, Guiadkowski M et al on behalf of the MOSAR WP3 study team. Interventions to reduce colonisation and transmission of antimicrobial-resistant bacteria in intensive care units: an interrupted time series study and cluster randomised trial. Lancet Infect Dis 2014; 14: 31-39.

AGRADECIMIENTOS

A mis padres por su apoyo incondicional, sin desfallecimiento, durante estos años difíciles.

Al Profesor Aréchaga por su interés y colaboración en la realización de este trabajo.

