

## **“Infección cero: Aportaciones de la Microbiología al control de la infección nosocomial”**

Concepción Gimeno Cardona

Jefa de Servicio de Microbiología. Centro de Diagnóstico Biomédico.  
Consorcio Hospital General Universitario de Valencia

Facultad de Medicina. Valencia



**“XVIII Congreso Nacional de Derecho Sanitario”**

**Taller: “ Seguridad clínica de los pacientes: 10 años de evolución”**

**Madrid, 21 de octubre de 2011**

## **Introducción**

La infección nosocomial es en la actualidad uno de los principales problemas sanitarios, teniendo particular importancia las infecciones causadas por bacterias multirresistentes. Aunque no hay una definición precisa de bacteria multirresistente, se ha sugerido que el término debiera aplicarse a aquellos microorganismos que son resistentes a dos o más grupos de antimicrobianos habitualmente empleados en el tratamiento de las infecciones producidas por el microorganismo considerado y que esta resistencia tenga relevancia clínica. Probablemente es también razonable aplicar el término a los microorganismos que presentan de forma natural resistencia a múltiples antimicrobianos de uso clínico habitual y que han sido capaces de adquirir resistencia a alguno de los restantes grupos de antimicrobianos con posible utilidad clínica.

La multirresistencia 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.

Muchos estudios han demostrado que es útil realizar cultivos de vigilancia epidemiológica para conocer la verdadera dimensión del problema de la multirresistencia en un centro o en una unidad, pues la información que puede inferirse de los resultados de los cultivos de muestras clínicas obtenidas con fines diagnósticos sólo representa una parte (con frecuencia la menor) de este. Estos estudios deben considerarse una herramienta adicional los programas de control de la transmisión nosocomial de estos microorganismos. Desgraciadamente la puesta en marcha de estos programas supone una carga económica importante, tanto en personal como en medios materiales, por lo que debieran aplicarse en el contexto de un programa global, encaminado en última instancia al control de la infección nosocomial.

Sería demasiado complejo intentar abordar en este documento todos los agentes etiológicos implicados (por la gran diversidad de los mismos), pero de entre ellos, los de mayor interés por su frecuencia y por las dificultades terapéuticas que suponen incluyen:

1. *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM)
2. *Enterococcus* spp. resistente a los gluco péptidos
3. Enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE)
4. *Acinetobacter baumannii* multirresistente
5. *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenemas

La importancia de SARM y de las enterobacterias con BLEE es relevante en España. Sin embargo, por el momento las infecciones por *Enterococcus* spp. resistente a los gluco péptidos son las de menor importancia cuantitativa en nuestro país (a diferencia de lo que sucede en EE.UU. y en algunos otros países europeos), pero bien es cierto que la situación está cambiando y que en los últimos años se han descrito ya varios brotes en distintos centros españoles.

Existen diferencias epidemiológicas claras entre estos microorganismos. Así como *Acinetobacter* y *Pseudomonas aeruginosa*, son microorganismos multirresistentes que forman parte de la microbiota nosocomial y pueden ser transmitidos por contacto de un paciente colonizado o infectado a otro, el *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina es residente ión habitual de las fosas nasales de al menos un 25% de la población sana. Por lo que su detección precoz, es fundamental para cortar la cadena epidemiológica y la posible transmisión a otros pacientes e incluso la aparición de infección grave en los pacientes colonizados.

Es la razón fundamental por la que nos planteamos la realización de un estudio piloto que incidiese sobre la detección precoz de estos pacientes, incrementándose así la seguridad de las intervenciones realizadas a estos pacientes colonizados e intentando impedir la cadena de transmisión epidemiológica y las posibles demandas por infecciones por SARM.

Si los pacientes colonizados son detectados cuando mas precozmente mejor, pueden ser descolonizados y por tanto no sufrirán los problemas graves derivados de las infecciones por SARM.

### ***Staphylococcus aureus* RESISTENTE A METICILINA (SARM)**

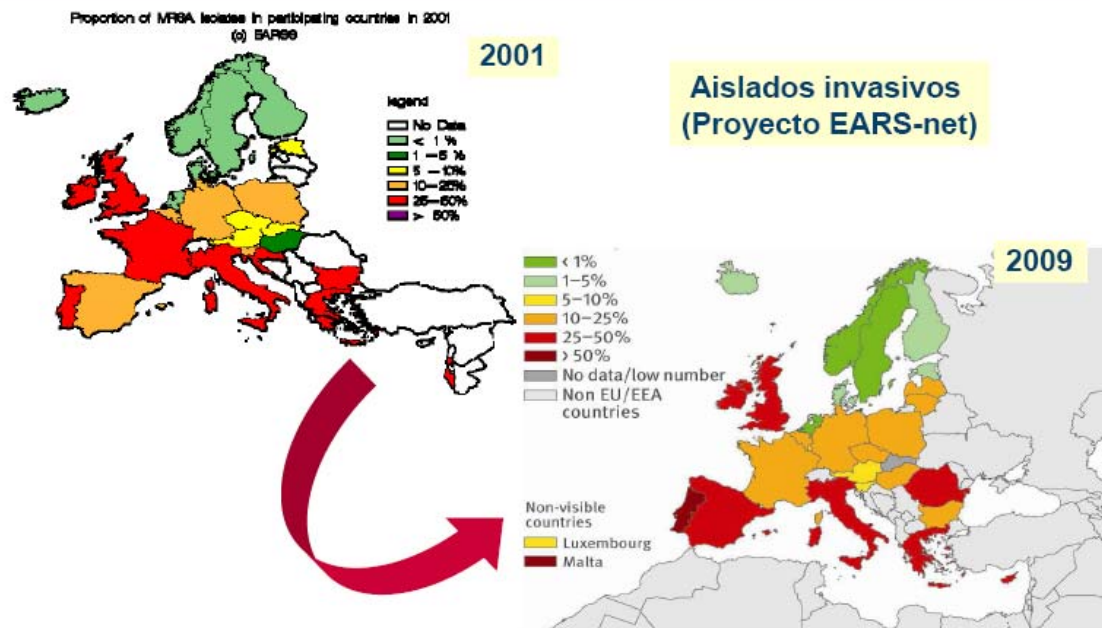
Se definen como SARM las cepas para las que la correspondiente CMI de oxacilina es  $\geq 4$  mg/L o la de meticilina es  $\geq 16$  mg/L. La resistencia es cromosómica y se debe a la transcripción del gen *mecA* que genera una nueva proteína fijadora de penicilina (PBP) denominada PBP2a o 2', con muy baja afinidad por los antibióticos beta-lactámicos actualmente disponibles para uso clínico. El gen *mecA* es transportado por un elemento genético móvil denominado cassette cromosómico *mec* (SCC*mec*).

Los primeros aislamientos de SARM se comunicaron en 1961, poco tiempo después de comenzar a usar en clínica la meticilina y otras penicilinas resistentes a penicilinasas. En las últimas dos décadas la expansión y prevalencia de este microorganismo ha aumentado de forma importante en todos los países, convirtiéndose en uno de los patógenos nosocomiales de mayor trascendencia.

En España, la prevalencia ha aumentado del 1,5% en 1986 al 31,2% en el 2002. La importancia de este microorganismo se debe a su resistencia a múltiples antimicrobianos (no sólo a beta-lactámicos), lo que hace difícil el tratamiento de las infecciones que produce.

SARM ocasiona brotes epidémicos en los hospitales y en muchos casos se está comportando ya como un microorganismo endémico, con el consiguiente aumento de morbi-mortalidad y coste hospitalario.

## SARM en Europa: una situación endémica



Tiemersma et al. EID 2004; 10:1627-34. Antimicrobial surveillance resistance in Europe. 2009. ECDC

En los últimos años se está documentando, de manera cada vez más frecuente, la aparición de infecciones extrahospitalarias causadas por SARM en pacientes ingresados en centros de crónicos, residencias, etc; estas infecciones, que muchos autores consideran “asociadas al sistema sanitario” se relacionan estrechamente, desde un punto de vista epidemiológico, con las infecciones clásicamente definidas como nosocomiales.

Además, en la última década se están describiendo auténticas infecciones comunitarias por cepas de SARM pero con características microbiológicas (sensibilidad antimicrobiana, virulencia) y clínicas claramente diferentes a las cepas de adquisición nosocomial. Más recientemente, se está comprobando que estas cepas comunitarias están comenzando a describirse como causantes de infecciones nosocomiales.

Las infecciones asociadas a las estancias hospitalarias son un problema relevante de salud pública de gran trascendencia económica y social, además de constituir un desafío para

las instituciones de salud y el personal médico responsable de su atención en las unidades donde se llegan a presentar.

Las infecciones asociadas a cuidados sanitarios (IACS) son de importancia clínica y epidemiológica ya que producen altas tasas de morbilidad y mortalidad y disminuyen la esperanza de vida de la población a la que afectan. Se calcula que unos 3.200 pacientes mueren al año en España por infecciones nosocomiales. Entre el 5 y el 15% de las personas ingresadas, dependiendo del tipo de hospital, sufren una infección de este tipo y el 1% de los afectados fallece.

Dentro de las IACS, las más relevantes son aquellas producidas por microorganismos multirresistentes, siendo el 60% de éstas producidas por *Staphylococcus aureus* meticilino-resistente (SARM). Las IACS conllevan un elevado coste sanitario debido a que se asocian al aumento significativo de la estancia hospitalaria, que se acompaña de los consecuentes costes por tratamientos adicionales (pruebas diagnósticas, tratamientos farmacológicos), readmisión hospitalaria, aumento de las listas de espera...

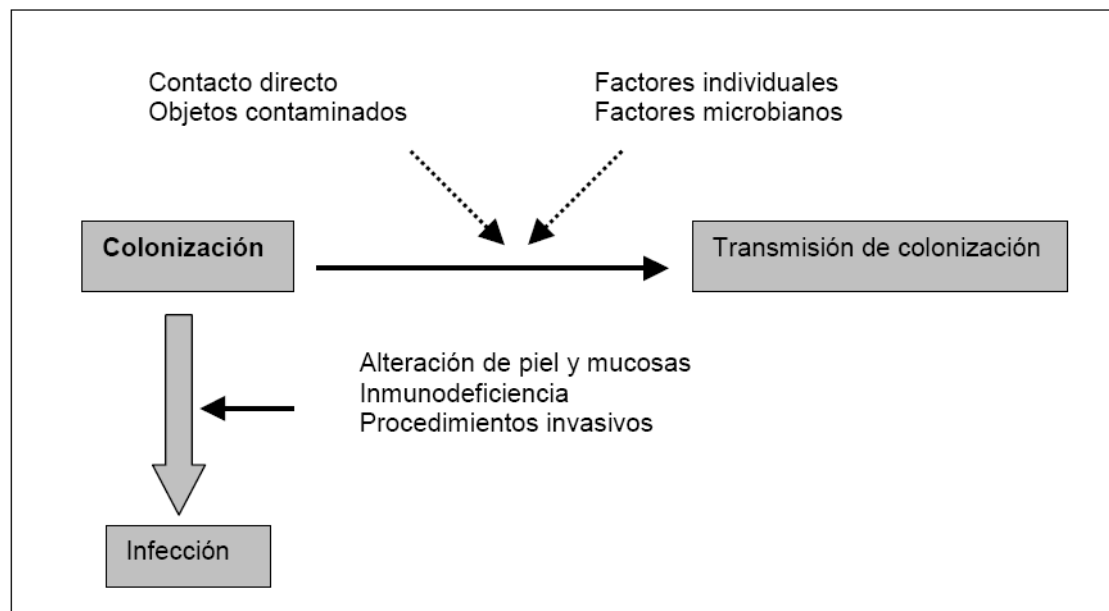
En España hay dos estudios, ENEA y EPINE, que tratan sobre la situación de las IACS a nivel nacional. Según el ENEA (Estudio Nacional de Efectos Adversos) el segundo efecto adverso más frecuente en los hospitales son las IACS, correspondiendo al 25,3% del total. En el EPINE (Estudio de Prevalencia de las Infecciones Nosocomiales en los Hospitales Españoles) se concluye que **las infecciones nosocomiales pueden prevenirse en el 56 %** de los casos. Además, determina que entre el 6,8% y el 10% de las infecciones nosocomiales en nuestro país son producidas por *S. aureus*, siendo el 4% del total por SARM. Además, según un estudio de la Agencia de Calidad del SNS del Ministerio de Sanidad y Consumo, **la IACS que más gasto conlleva es la infección nosocomial por SARM.**

El SARM reside en la piel y las fosas nasales. La colonización asintomática es muy común, alcanzando 53 millones de personas en el mundo. **La transmisión se produce por contacto y puede ser directa, es decir, de un persona colonizada a una no colonizada**

(43-52%), o secundaria: de un paciente colonizado en el hospital a un paciente no colonizado (78%). Cada paciente colonizado que entra en un hospital coloniza a 0,5 – 0,8 pacientes. El porcentaje de conversión de colonización a infección es alto: entre los pacientes colonizados en la admisión hospitalaria es del 19% mientras que en los colonizados en el hospital del 25%.

#### CONSIDERACIONES CLÍNICAS DE LAS INFECCIONES POR *S.AUREUS*

La colonización del hospedador juega un papel importante en la epidemiología de las infecciones causadas por *S. aureus*, tanto sensible como resistente a metilina. En la figura 1 se muestra la importancia de la colonización en la transmisión desde los reservorios.



**Figura 1.** Papel de la colonización en la epidemiología de las infecciones por *S. aureus*.

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

Los tipos de infecciones causadas por SARM no son diferentes de las causadas por *S. aureus* sensible a meticilina. Sin embargo, los pacientes hospitalizados con infecciones por SARM suelen estar graves y presentan una mayor comorbilidad.

Las infecciones más importantes en las que está implicado SARM son la bacteriemia primaria, la relacionada con catéter, o secundaria, la infección quirúrgica, la neumonía, especialmente la asociada a ventilación mecánica y otras infecciones (infección de piel y tejidos blandos, osteomielitis, endocarditis, etc).

Las infecciones por SARM prolongan la estancia de los pacientes en el hospital en una media de 4 a 14 días y aumentan los costes entre 10.000 y 36.000 € por paciente. Además, el hecho de que un paciente sea portador de SARM en el momento de su admisión en un centro sanitario incrementa diez veces el riesgo de contraer una infección por SARM durante su hospitalización.

En los hospitales españoles no se realiza de forma rutinaria una vigilancia activa que permita detectar de forma rápida y eficiente los portadores de SARM para evitar la posterior transmisión. El diagnóstico precoz de los casos positivos permitiría aislar de forma preventiva a los pacientes o bien aplicar medidas de barrera, descolonización y tratamiento, que han demostrado ser altamente eficaces cuando se combinan con un estricto protocolo de higiene de manos. Por otra parte, las pruebas que se utilizan en la actualidad utilizan métodos de cultivo tradicionales, lo que condiciona un resultado como mínimo a los tres días, impidiendo así la toma de las necesarias precauciones y la aplicación de un tratamiento casi inmediato. De este modo, el riesgo de complicaciones y transmisión es mayor, y obliga a mantener el aislamiento o medidas especiales del paciente mientras se esperan los resultados.

El papel del laboratorio de microbiología es importante en dos sentidos:

- (1) identificación de SARM en las muestras clínicas y
- (2) detección de SARM en las muestras de vigilancia epidemiológica.



La solución crítica es el lavado de manos del personal sanitario para evitar la colonización cruzada, pero diversos estudios han concluido que esta medida es ineficaz. Por ello, dada la elevada tasa de transmisión de SARM dentro del ámbito sanitario, diferentes sociedades científicas recomiendan como medida efectiva de prevención de colonización-infección por SARM el cribado inmediato en la admisión hospitalaria de pacientes de alto riesgo y el aislamiento inmediato e instauración de barreras de precaución para los pacientes colonizados.

Para realizar este tipo de cribado es necesaria una prueba rápida que sea fiable. ¿Por qué?

Los métodos tradicionales de identificación de colonización por SARM requieren un periodo medio de 24-72 horas para facilitar los resultados. El tiempo podría resumirse de la siguiente manera: cultivo en medio cromogénico específico para SARM – 24 - 48 horas (o medio agar sangre – 24 - 48 h + identificación – 24 h) y resiembra en medio sólido a partir de un caldo de enriquecimiento a las 24 horas (sin caldo de enriquecimiento se pierden hasta un 30% de los casos)– hasta 72 horas para la emisión de un resultado negativo fiable. Las dependencias sanitarias disponen en este caso de dos opciones:

1. Aislar y establecer barreras de precaución a todos los pacientes de alto riesgo hasta obtener resultados (24-72h). El coste del cribado para el centro sería muy elevado.
2. Esperar a aislar y establecer barreras de precaución hasta disponer del resultado (24-72h). Debido a las altas tasa de transmisión de SARM el proceso de cribado no sería efectivo.

Estos inconvenientes se salvan mediante el uso de pruebas rápidas que facilitan resultados fiables en menos de 2 horas. Estas pruebas se basan en la aplicación de la PCR en tiempo real para la detección de SARM, que aporta alta sensibilidad y especificidad.

Otro punto importante es saber a qué tipo de paciente se le aplica este cribado. Diversos estudios concluyen que los pacientes que más se benefician del cribado rápido de SARM son aquellos de alto riesgo, como los admitidos a unidades de cuidados intensivos, por lo tanto

constituyen el grupo prioritario a controlar. En un estudio de Cunningham et al. (2007) en el que se compara el cultivo tradicional con la PCR para el cribado de SARM en pacientes que ingresan en UCI, se obtiene una disminución de la transmisión de SARM al cambiar del cultivo a la técnica rápida estadísticamente significativa. Por otro lado, Keshtgar et al. (2007) estudian la implantación del cribado mediante PCR en pacientes que van a ser sometidos a cirugía, obteniendo una disminución en la bacteriemia y la infección de herida por SARM importante y que resulta coste-efectiva. Schulz et al. (2009) concluyen que la realización del cribado de SARM por PCR en los pacientes ingresados en los servicios de cirugía cardíaca y de traumatología es coste-efectiva.

Dada la elevada tasa de transmisión de SARM dentro del ámbito sanitario, se recomienda como medida efectiva de prevención de colonización-infección por SARM el **cribado inmediato** en la admisión hospitalaria de pacientes de alto riesgo y el aislamiento inmediato e instauración de barreras de precaución para los pacientes colonizados.

Este método de cribado puede ser:

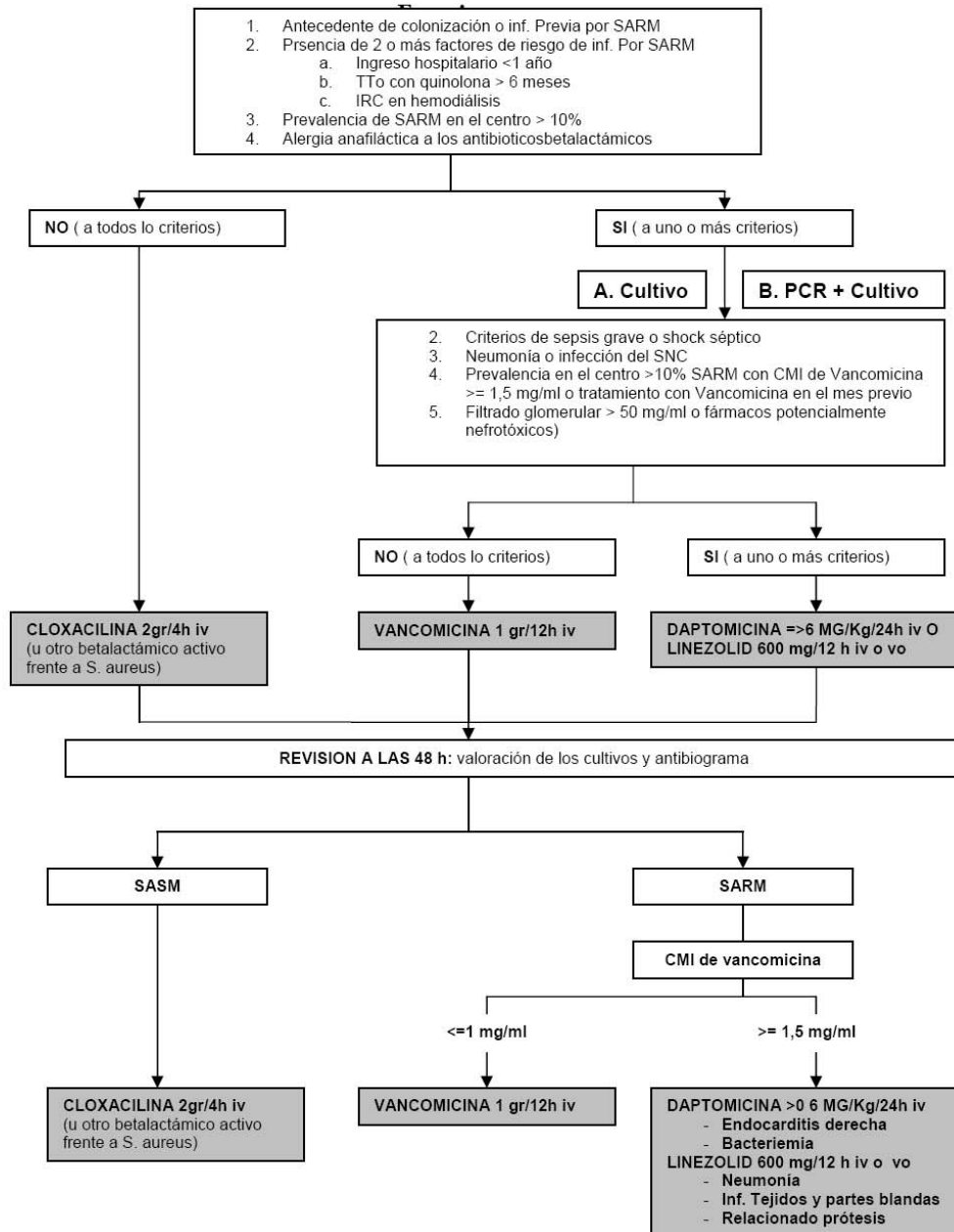
- **Métodos tradicionales:** cultivo en medio cromogénico específico para SARM 24 - 48 horas o medio agar sangre (24 - 48 h) + identificación (24 h) y resiembra en medio sólido a partir de un caldo de enriquecimiento a las 24 horas (sin caldo de enriquecimiento se pierden hasta un 30% de los casos). El tiempo la emisión de un resultado negativo fiable, es de 72 horas.
- **Métodos rápidos basados en la PCR a tiempo real para la detección de SAMR:** resultados fiables en menos de 2 horas. La prueba se desarrolla en un instrumento SmartCycler®, a partir de una torunda nasal, se basa en la tecnología PCR a tiempo real (Polymerase Chain Reaction ) para la amplificación de DNA de SARM. Esta amplificación de DNA de SAMR permite identificar que alelos del Cassette Cromosómico Estafilococcico mec tipo (SCCmec).

**Hospital General de Valencia case study**

El estudio de cohortes realizado en la Unidad de Cuidados Críticos de nuestro hospital, corrobora la necesidad de implantar una guía de actuación para la prevención y control de infecciones nosocomiales por *S.aureus* en los servicios donde existe una mayor incidencia de infecciones por dicho microorganismo (Anexo I: Protocolo guía terapia empírica SARM).

ANEXO I.- GUIA DE TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN PRODUCIDA POR SARM  
 SECCION CUIDADOS CRITICOS SARTD  
 A: COMISIÓN DE FARMACIA 2010

Sección de Cuidados Críticos . Unidad de Reanimación General



### Estudio de cohortes en la Unidad de Cuidados Críticos

De un total de 785 pacientes que ingresaron en el periodo de observación en la Unidad de Críticos, se estudiaron 63 pacientes que cumplían los criterios para estudio de colonización/infección por SAMR.

El 16% de las determinaciones fueron positivas por PCR frente al 12% del cultivo y el tiempo de respuesta medio fue de 0,8 días y de 2,35 días respectivamente. Se documentaron 3 infecciones por SAMR durante este periodo que cursaron con bacteriemias y respondieron al tratamiento, **no se registró ningún fallecimiento causado por SAMR** y tampoco se registro **ninguna infección de transmisión nosocomial por SAMR en la Unidad de Cuidados Críticos** durante este periodo. Al comparar la morbilidad de infecciones por SAMR con el mismo periodo de tiempo antes de la implantación del protocolo se observa una reducción de la estancia hospitalaria en UCC (+11 días) y en la Sala de Hospitalización (+13 días) como en mortalidad, con una disminución mayor del 30%. Con respecto al balance económico, la guía de actuación y el tratamiento de infección por SAMR implantado ha permitido **ahorrar hasta el 82,4% del gasto antibiótico** empleado en los seis meses anteriores.

La implantación de la guía de actuación basada en la detección precoz de SAMR por PCR Real-Time adelanta el tiempo de respuesta en 1,5 días lo que permite adoptar medidas de prevención y control adecuadas, disminuyendo la morbilidad en un 75% y eliminando la mortalidad.

**Tabla. Comparativa de la morbilidad por SAMR en ambos periodos estudiados.**

	<b>Estancia Hospitalaria (días)</b>	<b>Estancia UCC (días)</b>	<b>SAPS II</b>	<b>Mortalidad (% de total)</b>
<b>Pre-protocolo</b>	<b>37,54</b>	<b>15,97</b>	<b>41,23</b>	<b>33,30</b>
<b>Post-protocolo</b>	<b>24,80</b>	<b>4,69</b>	<b>45,72</b>	<b>0,00</b>

Además de los excelentes resultados clínicos obtenidos, existe un argumento decisivo a favor de la implantación de la PCR, y es la evidencia de que aplicar nuevas y más eficaces medidas de prevención resulta más rentable que afrontar los gastos derivados del tratamiento, que en España, se calcula que suponen, como media, 500 millones de euros anuales para el sistema sanitario, en nuestro caso el coste de reactivos es de 40 euros por determinación..

### **Conclusión**

El estudio piloto llevado a cabo en el Consorcio Hospital General Universitario de Valencia es una clara evidencia del beneficio que supone implantar en el sistema sanitario un sistema de vigilancia activa, que permite detectar de forma rápida y eficiente a los portadores de SARM.

Implica adoptar un régimen de admisión de pacientes que obligue a hacer una prueba de detección de portadores de SARM a pacientes de alto riesgo, con resultados en dos horas, minimizando así el riesgo de complicaciones y transmisión. Esta solución ha demostrado su capacidad para reducir las tasas de infección y mortalidad, y para facilitar a un importante ahorro económico al sistema sanitario, así como aumentar la seguridad del paciente.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Martínez L, Eliecer M, Domínguez MA, Ezpeleta C, Padilla B, Ramírez de Arellano E. Cultivos de vigilancia epidemiológica de bacterias resistentes a los antimicrobianos de interés nosocomial. *Procedimientos em Microbiología Clínica*. Nº 26. 2007.
2. *Staphylococcus* spp. en España: situación actual y evolución de la resistencia a antimicrobianos (1986-2006). Óscar Cuevas, Emilia Cercenado, María José Goyanesa, Ana Vindelb, Pilar Trincadob, Teresa Boqueteb, Mercedes Marína, Emilio Bouzaa *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2008;26(5):269-77
3. Estudio de prevalencia de las Infecciones Nosocomiales en España (EPINE). Sociedad Española de Medicina Preventiva. Salud Pública e Higiene (SEIMPSH). 2008.
4. Davis et al.,. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) nares colonization at hospital admission and its effect on subsequent MRSA infection. *Clin. Infect. Dis.* 2004 39(6):776-782.
5. McHugh and Riley. Risk factors and costs associated with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream infections. *Infect. Control Hosp. Epidemiol*, 2004 25(5): 425-430
6. Evaluation of the BD GeneOhm StaphSR Assay for Detection of Methicillin-Resistant and Methicillin Susceptible *Staphylococcus aureus* Isolates from Spiked Positive Blood Culture Bottles □ Sabine Gro □bner, Mireille Dion, M´elanie Plante, Volkhard A. J. Kempf. *J.Clin Microbiol.* June 2009, p. 1689–1694.
7. Evaluation of the Xpert Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) Assay Using the GeneXpert Real-Time PCR Platform for Rapid Detection of MRSA from Screening Specimens. Angela S. Rossney, Celine M. Herra, Grainne I. Brennan, Pamela M. Morgan and Brian O’Connell. *J. Clin Microbiol* Oct. 2008, p. 3285–3290
8. Effect on MRSA transmission of rapid PCR testing of patients admitted to critical care R. Cunningham, P. Jenks, J. Northwood, M. Wallis, S. Ferguson , S. Hunt. *J Hosp Infect* (2007) 65, 24e28