Universidad de Oviedo

PROGRAMA DE DOCTORADO: INVESTIGACIÓN EN MEDICINA

MICROORGANISMOS MULTIRRESISTENTES EN PACIENTES INGRESADOS EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO CENTRAL DE ASTURIAS DURANTE EL PERIODO 2012-2016

Mª Carmen Martínez Ortega

Universidad de Oviedo

PROGRAMA DE DOCTORADO: INVESTIGACIÓN EN MEDICINA

MICROORGANISMOS MULTIRRESISTENTES EN PACIENTES INGRESADOS EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO CENTRAL DE ASTURIAS DURANTE EL PERIODO 2012-2016

Mª Carmen Martínez Ortega

RESUMEN DEL CONTENIDO DE TESIS DOCTORAL

1.- Título de la Tesis	
Español/Otro Idioma: **'Microorganismos multirresistentes en pacientes ingresados en el hospital universitario central de Asturias durante el periodo 2012-2016'.**	Inglés: **'Multidrug-resistant microorganisms in patients admitted to Central University Hospital of Asturias 2012-2016'.**

2.- Autor	
Nombre: **María del Carmen**	DNI/Pasaporte/NIE: **Martínez Ortega**
Programa de Doctorado: **Investigación en Medicina**	
Órgano responsable: **Comisión Académica del Programa de Doctorado Investigación en Medicina**	

RESUMEN (en español)

Introducción

Las resistencias de los microorganismos a los antimicrobianos han preocupado a la comunidad científica desde hace décadas. La mayoría de estas resistencias son debidas a factores antropogénicos, como el uso inadecuado de antibióticos, la degradación medioambiental o la globalización. La constante aparición y rápida difusión mundial de nuevos microorganismos multirresistentes (MMR) constituye una alerta sanitaria global, inquietante y silenciosa.

Diversos factores contribuyen a atenuar o favorecer la diseminación de MMR en el medio hospitalario. Entre ellos, la organización de la asistencia sanitaria y el diseño de los hospitales son aspectos clave. En el Principado de Asturias, en el año 2014, se produjo un cambio de emplazamiento del hospital de referencia. El traslado del Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA) supuso un sustancial cambio en el diseño funcional, difusión de la información y organización de los servicios, entre otros, que también implicó un cambio en las conductas de profesionales y pacientes.

El objetivo principal fue describir los episodios de aislamiento por contacto debido a MMR ingresados en el HUCA durante el periodo 2012-16 y analizar la influencia del traslado hospitalario sobre la evolución de la incidencia, las características asistenciales y los costes.

Sujetos y métodos

Estudio descriptivo de la cohorte de sujetos ingresados en el HUCA que resultaron alta durante 2012-16 (N=168.554). Posteriormente, y en función del tipo de análisis, los pacientes fueron divididos de acuerdo a las dos variables principales de este estudio; por un lado, la necesidad o no de medidas de aislamiento de contacto debidas a la identificación de un MMR y, por otro lado, el ingreso en la antigua sede del HUCA o en la nueva.

Para la realización de este estudio fue necesario trabajar con una base de datos única que resultó de la fusión de varias bases de datos parciales. Los episodios de ingreso y la información asistencial básica fue obtenida del Conjunto Mínimo Básico de Datos, al que incorporamos los Grupos Relacionados con el Diagnóstico para asignar peso y coste de cada ingreso. Posteriormente, se agregó información del episodio de aislamiento (tipo de MMR, servicio de detección, cultivos, tiempo de aislamiento y antibioterapia) a través de los registros del Servicio de Medicina Preventiva y Salud Pública y del Servicio de Microbiología.

Resultados

Durante todo el periodo se produjeron 2.998 episodios de aislamiento, que supusieron 17,8 casos por cada 1.000 ingresos (proporción de incidencia) o 1,9 casos por cada 1.000 días de estancia (densidad de incidencia). Desde el año 2012 al 2016 se produjo un aumento significativo tanto en la proporción (de 13,1 a 21,5; $p<0,001$) como en la densidad de incidencia de aislamientos (de 1,4 a 2,3; $p<0,001$).

Staphylococcus aureus resistente a la meticilina constituyó el MMR más frecuente en ambas sedes, seguido de *Acinetobacter baumannii* y *Klebsiella pneumoniae* productora de ß-lactamasas de espectro extendido; aunque si se agrupan todos los tipos de *Klebsiella*

FOR-MAT-VOA-010-BIS

pneumoniae, éstas ostentarían el primer lugar del *ranking*.
El análisis de los siete servicios con mayor número de aislamientos reveló que en el nuevo HUCA la proporción de incidencia de aislamientos aumentó significativamente ($p<0,001$) en Medicina Interna (de 1,6 a 2,7); Cirugía Vascular (de 5,7 a 6,4); Cirugía General (de 1,2 a 1,3) Neurocirugía, (de 1,0 a 1,2) y Urología (de 1,4 a 2,8). La incidencia disminuyó en Rehabilitación (de 22,9 a 16,3) y Medicina Intensiva (de 45,3 a 41,2).
En términos generales, los pacientes aislados fueron más complejos que los no aislados, ya que su ingreso fue con mayor frecuencia urgente, fueron más intervenidos quirúrgicamente, y recibieron más diagnósticos, procedimientos y técnicas. También fueron muy superiores sus estancias (57,7 días vs. 8,5; $p<0,001$) y su coste total (21.785 euros vs. 5.508). El cambio de sede no afectó sustancialmente a estas diferencias, pero en los pacientes aislados descendieron los diagnósticos, técnicas, procedimientos, días de estancia y el coste.
Conclusiones
En conclusión, la incidencia de aislamientos de contacto en el HUCA ha sido creciente en los últimos años. Además, el cambio de sede propició una acentuación en este crecimiento, quizá por un mejor sistema de vigilancia, diagnóstico y notificación. Los MMR con mayor incidencia fueron *Klebsiella pneumoniae*, SARM y *Acinetobacter baumannii*. Con respecto a los no aislados, los pacientes aislados generaron estancias más prolongadas (total y pre-operatoria), mayor mortalidad, más diagnósticos y procedimientos, mayor peso del proceso y un coste mucho más elevado. El impacto económico de los aislamientos fue superior al millón de euros mensual.

RESUMEN (en Inglés)

Introduction
Microorganisms resistance to antibiotics has been a matter of concern for the scientific community since various decades ago. Most of these resistances are due to anthropogenic factors such as inadequate use of antibiotics, environmental degradation or the so called globalization. The constant spring up and rapid spread out of new multidrug-resistant organisms (MDRO) constitutes a global disturbing and silent sanitary alert.
Various factors contribute to attenuate or facilitate MDRO spread off in a hospital environment. Amongst them, healthcare organization and hospital architectural design are key aspects. Back in year 2014, in the Principality of Asturias, a first level hospital moved to a new site. Amongst other changes, the move of the Central University Hospital of Asturias (HUCA) meant substantial changes in functional designs, distribution flows of information and the organization of hospital units as well as the introduction of new behavior patterns for both health professionals and patients.
The main objective has been to describe the contact isolation episodes of the HUCA inpatients during the 2012-16 period and to analyze the influence of the hospital move upon the evolution of the incidence rates, the characteristics of the healthcare and the costs.
Subjects and methods
Descriptive cohort study of HUCA inpatients dismissed over the period 2012-16 (n=168.554). Following that, and depending on the type of analysis, inpatients were grouped according to the two main variables for this study; on one hand, the need or not for isolation measures due to MDRO identification and on the other hand, the admission being in the old hospital site or in the new one.
In order to undertake this study it was necessary to work from a single database originated from the addition of several other databases. The admission episodes and the basic healthcare information was drawn from the Minimum Basic Date Set onto which the Diagnosis Related Groups were added so as to be able to allocate given weights and costs for every admission case. Later on, information regarding the isolation episode was also added (MDRO type, hospital unit responsible for detection, cultures, isolation time and anti-biotherapy) by accessing the registers of the Preventive Medicine and Public Health hospital unit as well as those available from the Microbiology hospital unit.

Results

During the overall period, there were 2.998 contact isolation cases which meant 17,8 cases per 1.000 admissions (incidence rate) or 1,9 cases per 1.000 hospital stays (incidence density). From year 2012 to 2016 a significant increased occurred both in percentage terms (from 13,1 to 21,5; p<0,001) and in terms of incidence density of contact isolation cases (from 1,4 to 2,3; p<0,001)

Staphylococcus aureus resistant to methicillin (SARM) turned out to be the most frequent MDRO on both sites followed by *Acinetobacter baumannii* and *Klebsiella pneumoniae* producing extended spectrum ß-lactamases although should all different *Klebsiella pneumoniae* types were considered together as one single group, this would be the leading one.

The analysis of the seven hospital units with higher number of contact isolation cases showed that on the new site the incidence percentage had significantly risen (p<0,001) in the Internal Medicine unit (from 1,6 to 2,7), in the Vascular Surgery unit (from 5,7 to 6,4), in the General Surgery (from 1,2 to 1,3), in the Neuro Surgery (from 1,0 to 1,2) and in the Urology unit (from 1,4 to 2,8). The incidence percentage dropped in the Rehabilitation unit (from 22,9 to 16,3) and in the Intensive Care Unit (from 45,3 to 41,2).

In general terms, isolated inpatients were more complex cases to manage that the non-isolated ones since more often their admission was through the casualty service, more frequently they were subjected to surgery and they undertook more diagnosis, procedures and hospital care techniques. Likewise, their hospital stays were longer (57,7 days vs 8,5; p<0,001) and the overall cost higher (21.785 euros vs 5.508). The site move didn't have a substantial effect on these differences but in isolated inpatients diagnosis, techniques, procedures, stay length and costs decreased.

Conclusions

To conclude, the incidence of contact isolation in HUCA has shown an increase over the past years. Moreover, the move to the new site has resulted in a more rapid trend, perhaps due to the improvementsin the vigilance, diagnosis and reporting systems. MDRO with higher incidence were *Klebsiella pneumoniae, SARM and Acinetobacter baumannii*. With regard to the non-isolated inpatients, the isolated ones had longer stays (total and pre-surgery), higher mortality, higher number of diagnosis and procedures, greater weight of the entire hospitalization process and a much higher cost. The economic impact of the isolated hospital inpatients exceeded 1 million euros per month.

A MIS PADRES y HERMANOS

A TERESA, TOMÁS y ÁNGELES

AGRADECIMIENTOS

A todos los que me habéis acompañado desde 1998 cuando -al iniciar mi periodo de formación como médico interno residente- me planteé por primera vez optar al grado de doctor.

Por diferentes motivos que muchos conocéis, ese planteamiento ha tardado en realizarse más de lo que nos hubiera gustado a mí y a muchos de vosotros, pero al fin podemos compartir el resultado de un trabajo que en parte es vuestro: sin vuestro ánimo, apoyo y confianza no hubiera llegado este emocionante momento.

Quienes leáis estas letras de agradecimiento que siempre se quedarán cortas, sabréis identificar en vuestra memoria todas esas ayudas, pequeñas y grandes, a las que me refiero y que no es posible reflejar aquí.

Debo y quiero agradecer especialmente a algunas personas el logro que -personal y profesionalmente- supone la consecución de este trabajo:

A mi Director de Tesis, por enseñarme con generosidad y paciencia infinita lo que necesitaba en cada etapa de este proceso que no ha sido fácil. A Marisa por iniciarme en la vida académica y mostrarme con su trabajo el respeto que ésta merece.

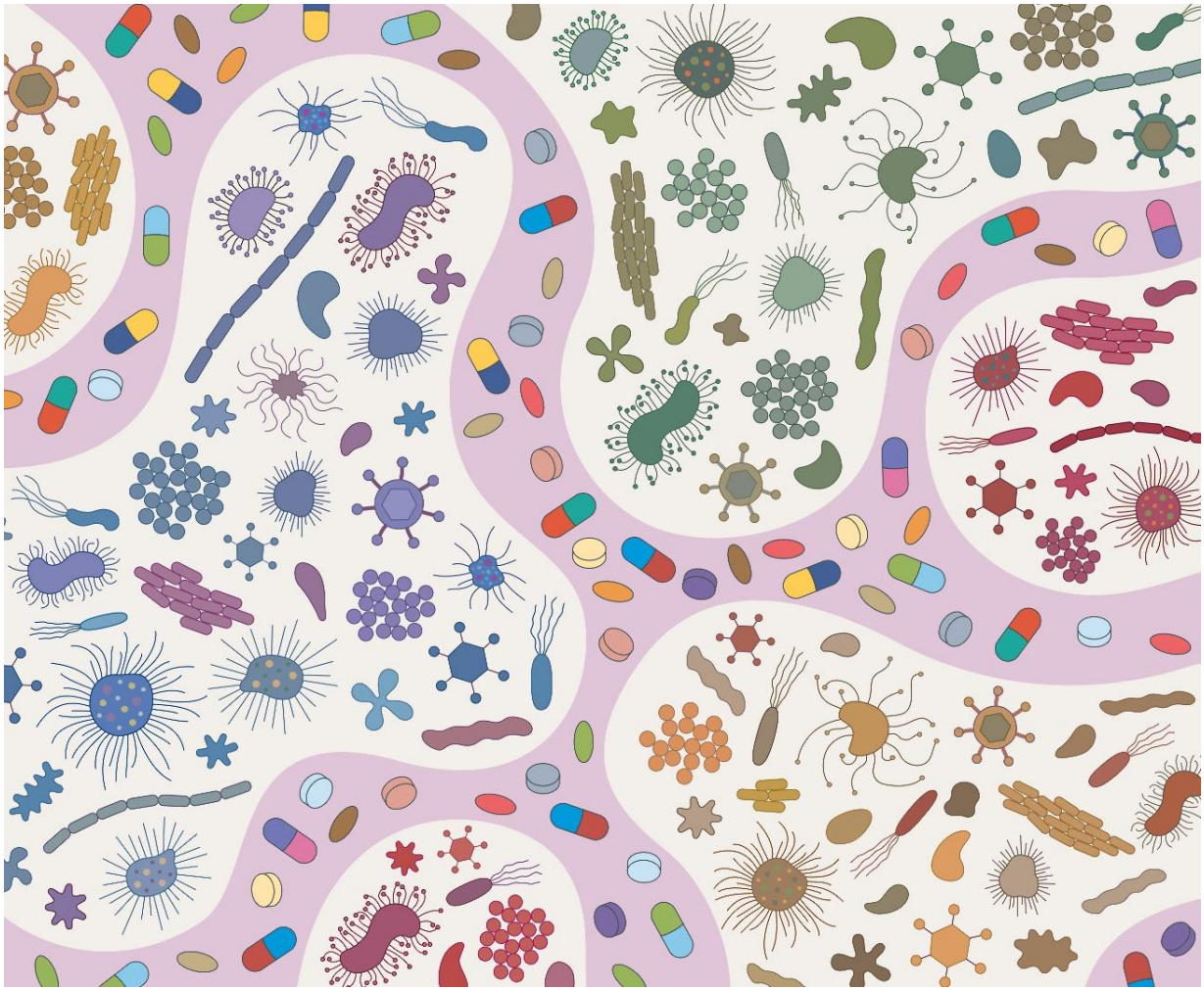
A mis compañeras del Servicio de Medicina Preventiva y Salud Pública, que hacen posible con su profesionalidad y entrega el precioso trabajo que compartimos en beneficio de los pacientes: sin sus registros y monitorización diaria, este trabajo no se hubiera realizado. Muchas gracias también a Pedro, a Ludi, a Ana y a todos los compañeros que con su dedicación al frío, y en ocasiones tedioso, trabajo de 'contabilizar' lo que hacemos, nos permiten disponer de información y nos ayudan a extraer conclusiones para mejorar la práctica asistencial.

A mis buenos amigos que siempre están, que sobre todo están, cuando las cosas son más difíciles; gracias Jesús, gracias Tomás, gracias Ángeles, gracias Inés, gracias Montse, gracias Teresa, muchas gracias por tu ayuda en cada momento.

A mis padres y mis hermanos. A mi familia. Muchas gracias por cada día que me regaláis.

Gracias a todos por vuestra paciencia, cariño y comprensión.

MICROORGANISMOS MULTIRRESISTENTES EN PACIENTES INGRESADOS EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO CENTRAL DE ASTURIAS DURANTE EL PERIODO 2012-2016.



Reproducido con permiso *de Macmillan Publishers Ltd. Nature Research Group.Collection: Antimicrobial Resistance. ©Philip Patenall.*

'Uds. deben ser capaces de ver con los ojos de la mente los gérmenes, de forma tan diferenciada como vemos moscas u otros insectos con el ojo corporal. Si Uds. pueden verlos realmente en esta forma diferenciada con su ojo intelectual, pueden tomar medidas contra ellos, si no los ven, están expuestos constantemente a relajarse en sus precauciones'.(Traducción no literal).

JOSEPH LISTER (1827-1912).

Mª CARMEN MARTÍNEZ ORTEGA

UNIVERSIDAD DE OVIEDO

ÍNDICE

LISTADO DE ABREVIATURAS 14

1. INTRODUCCIÓN. ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA 17

1.1 LOS MICROORGANISMOS MULTIRRESISTENTES COMO PROBLEMA DE SALUD PÚBLICA 18
1.1.1 La Era Antibiótica y las Resistencias 18
1.1.2 La Aparición de las Multirresistencias. 23
1.1.3 Antibióticos y Resistencias: dos Caras de la Misma Moneda. Impacto Económico y Social. 29
1.1.4 Estrategias de Abordaje de las Resistencias Antibióticas: la Lucha contra las Infecciones Relacionadas con la Asistencia Sanitaria y los Microorganismos Multirresistentes.. 36
1.2 EPIDEMIOLOGÍA DE LAS INFECCIONES RELACIONADAS CON LA ATENCIÓN SANITARIA Y LOS MICROORGANISMOS MULTIRRESISTENTES. 42
1.2.1 De las Epidemias del Siglo XIV a las Enfermedades Emergentes del Siglo XXI 42
1.2.2 Los Microorganismos Multirresistentes en un Mundo Globalizado. Situación Epidemiológica en Europa y en España 44
1.2.3 Principales Microorganismos Multirresistentes 49
1.2.4 Costes Asociados a las Infecciones Relacionadas con la Asistencia Sanitaria y a los Microorganismos Multirresistentes 53
1.3 LOS MICROORGANISMOS MULTIRRESISTENTES EN EL ÁMBITO HOSPITALARIO 56
1.3.1 La Vigilancia de los Microorganismos Multirresistentes 56
1.3.1.1 Enfermedades de Declaración Obligatoria. El Sistema de Información Microbiológico 56
1.3.1.2 Sistema Nacional de Vigilancia, Prevención y Control de las Infecciones Relacionadas con la Asistencia Sanitaria 59
1.3.2 De la Vigilancia a la Intervención basada en el Control 62
1.3.2.1 Los Programas de Control de Resistencia Antibiótica. Programas de Optimización de Antimicrobianos. 62
1.3.2.2 El Control de la Transmisión de los MIcroorganismos Multirresistentes. El Aislamiento de Pacientes. 65
1.3.3 De la Vigilancia y el Control a las Medidas Preventivas. Programas '*Zero*'. 68
1.4 FACTORES MODULADORES DE LA APARICIÓN Y PERSISTENCIA DE LOS MICROORGANISMOS MULTIRRESISTENTES. 70
1.4.1 La Seguridad de los Pacientes y los Microorganismos Multirresistentes 70
1.4.2 Características de los Pacientes Vulnerables 71
1.4.3 Factores Relacionados con la Asistencia Sanitaria 73
1.4.3.1 Variabilidad en la Práctica clínica. 73
1.4.3.2. Educación Sanitaria. Conocimiento y Adherencia a Medidas Preventivas y de Control 74
1.4.3.3 Dispositivos Invasivos 76
1.4.3.4 Limpieza y Medioambiente Hospitalarios 78
1.4.3.5 La Arquitectrua y el Diseño Hospitalarios 81

2. JUSTIFICACIÓN, OBJETIVOS E HIPÓTESIS DEL ESTUDIO 85

2.1 JUSTIFICACION 86

2.2 OBJETIVOS 87
2.2.1 OBJETIVO GENERAL 87
2.2.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS 87
2.3 HIPÓTESIS DEL ESTUDIO 87

3. SUJETOS Y MÉTODOS 89

3.1 DISEÑO DEL ESTUDIO Y PARTICIPANTES 90
3.1.1. DEFINICIÓN DE PACIENTE 'AISLADO' Y 'NO AISLADO' 90
3.1.2 DEFINICIÓN DE ANTIGUO Y NUEVO HUCA 95
3.2 FUENTES DE DATOS Y VARIABLES DEL ESTUDIO 96
3.2.1 CONJUNTO MÍNIMO BÁSICO DE DATOS 97
3.2.2 SISTEMA DE CLASIFICACIÓN DE PACIENTES: LOS GRUPOS RELACIONADOS POR EL DIAGNÓSTICO 100
3.2.3 REGISTROS DEL SERVICIO DE MICROBIOLOGÍA 102
3.2.4 REGISTRO DEL SERVICIO DE MEDICINA PREVENTIVA Y SALUD PÚBLICA 103
3.2.5 SISTEMA DE INFORMACIÓN DE ATENCIÓN ESPECIALIZADA 105
3.2.6 VARIABLES INCLUIDAS EN EL ANÁLISIS DE DATOS 106
3.3 CONSIDERACIONES ÉTICAS 108
3.4 ANÁLISIS DE LOS DATOS. 108

4. RESULTADOS 112

4.1 EL HOSPITAL UNIVERSITARIO CENTRAL DE ASTURIAS COMO HOSPITAL DE REFERENCIA PARA EL ÁREA SANITARIA IV Y EL PRINCIPADO DE ASTURIAS. 113
4.2 CARACTERÍSTICAS ASISTENCIALES DEL HUCA DURANTE EL PERIODO 2012-2016. 119
4.3 CARACTERISTICAS GENERALES DE LOS EPISODIOS DE HOSPITALIZACIÓN 2012-2014 VS 2014-2016 125
4.4 CARACTERÍSTICAS DE LOS EPISODIOS DE AISLAMIENTO DURANTE EL PERIODO 2012-2016 ..132
4.4.1 ANÁLISIS COMPARATIVO DE SERVICIOS CON EPISODIOS DE AISLAMIENTO EN EL ANTIGUO Y NUEVO HUCA. . 139
4.4.2 ANÁLISIS DE LOS SERVICIOS CON MAYOR INCIDENCIA DE AISLAMIENTOS O RELEVANCIA EN SU GESTIÓN 143
4.5 ANÁLISIS COMPARATIVO AISLADOS VS NO AISLADOS DURANTE EL PERIODO 2012-2016. 168

5. DISCUSIÓN 175

LIMITACIONES 198

CONCLUSIONES 203

LISTADO DE FIGURAS 206

LISTADO DE TABLAS 207

REFERENCIAS 208

ANEXOS 224

LISTADO DE ABREVIATURAS

ABRC	*Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenémicos
ACV	Cirugía vascular
BLEE	Betalactamasa de espectro extendido
CC.AA.	Comunidades autónomas
CCAES	Centro coordinador de alertas y emergencias sanitarias
CD	*Clostridium difficile* productor de toxina binaria
CDC	Centers for disease control and prevention
CGD	Cirugía general
CIE	Clasificación internacional de enfermedades
CMA	Cirugía mayor ambulatoria
CMBD	Conjunto mínimo básico de datos
DI	Densidad de incidencia
EARS	European antimicrobial resistance surveillance
ECDC	European centre for disease prevention and control (centro europeo de prevención y control de enfermedades)
EDO	Enfermedades de declaración obligatoria
EE.UU.	Estados Unidos de América
EM	Estancia media
ENEAS	Estudio nacional de eventos adversos
ENVIN	Estudio de vigilancia de infección nosocomial en las unidades de cuidados intensivos en España
EPC	Enterobacterias productoras de carbapenemasas
EPINE	Estudio de prevalencia de infecciones nosocomiales en hospitales en España
ESBL	*Escherichia coli* productor de betalactamasa de espectro extendido
EVR	*Enterococcus species* resistente a glicopéptidos
GRD	Grupo relacionado por diagnóstico
GUARD	Global union for antibiotics research and development
HUCA	Hospital universitario central de Asturias
ILQ	Infección de localización quirúrgica

IRAS	Infección relacionada con la asistencia sanitaria
KpBL	*Klebsiella pneumoniae* productora de betalactamasas
KPCs	Enzima carbapenemasa clase A de *Klebsiella pneumoniae*
KpPC	*Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa
MIR	Medicina interna
MIV	Medicina intensiva
MMR	Microorganismos multirresistentes
NCR	Neurocirugía
NDM	Enzima carbapenemasa clase B, New Delhi metalo ß-lactamasa
OCDE	Organización para la cooperación y el desarrollo
OMS	Organización mundial de la salud
OXA	Oxacilinasa
PsARC	*Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenémicos
RAM	Resistencia a antimicrobianos
REACH	Researching effective approaches to cleaning in hospitals
REH	Rehabilitación
RENAVE	Red nacional de vigilancia epidemiológica
SARM	*Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina
SIAE	Sistema de información de asistencia especializada
SIM	Sistema de información microbiológica
SNS	Sistema nacional de salud
UCIs	Unidades de cuidados intensivos
URO	Urología
VIM	Enzima carbapenemasa clase B metalo betalactamasa

INTRODUCCIÓN. ANTECEDENTES y ESTADO ACTUAL DEL TEMA

1. INTRODUCCIÓN. ANTECEDENTES y ESTADO ACTUAL DEL TEMA

Si analizáramos minuciosamente las interacciones que se producen entre los humanos, los animales y el medioambiente, posiblemente llegaríamos a la conclusión de que no existe en la naturaleza una relación tan intensa e íntima como la del hombre con los microorganismos[1]. Durante años se ha pensado que la relación de bacterias y células en nuestro organismo era de 10:1. No obstante, en la actualidad se calcula que esa razón es de aproximadamente una bacteria por cada célula humana ($3{,}8 \times 10^{13}$ bacterias: 3×10^{13} células)[2,3]. Esta disminución en la estimación, que ha sido descrita recientemente, no minimiza el hecho casi obvio de la perfecta simbiosis entre bacterias y células humanas, que conviven en perfecta armonía al cincuenta por ciento en nuestro organismo[4].

Sin embargo, dado que las relaciones negativas entre los microorganismos y las personas suelen desencadenar enfermedades e incluso la muerte, aun siendo estas relaciones accidentales y excepcionales, resulta difícil que las personas perciban a los microorganismos como seres vivos que aportan más beneficios que perjuicios. La forma de atacarse mutuamente y el establecimiento de mecanismos de defensa, como la producción de antibióticos, han sido objeto de investigación en las últimas décadas, aunque todavía no se ha conseguido saber todo el uno del otro. Pero no sólo los seres humanos se defienden. Los mecanismos de resistencia que establecen los microorganismos también obedecen a sus objetivos biológicos de sobrevivir y perpetuarse, y los lleva a cabo de forma sumamente eficaz. Tanto, que en la actualidad todavía existen mecanismos de resistencia imposibles de descifrar[5].

A lo largo de esta tesis doctoral se tratarán estas relaciones con vocación de reciprocidad, es decir, por un lado, se intentará estudiar el impacto de las resistencias microbianas sobre la asistencia clínica hospitalaria y, por el otro lado, se examinará el potencial efecto de un cambio en la organización de la asistencia sanitaria sobre las resistencias.

1.1 LOS MICROORGANISMOS MULTIRRESISTENTES COMO PROBLEMA DE SALUD PÚBLICA

1.1.1 LA ERA ANTIBIÓTICA y LAS RESISTENCIAS

Es difícil imaginar, en el momento actual, la situación de desamparo en la que se desenvolvía la medicina antes del último tercio del siglo XIX, cuando aún no se había establecido ni la teoría del germen de Louis Pasteur, que atribuyó un origen microbiano a las enfermedades, ni los postulados de Robert Koch, que establecieron las reglas básicas bajo las cuales un microbio puede ser considerado el causante de una determinada enfermedad. Hasta ese momento, en el que se sentaron las bases de la unión entre patogenia y terapéutica, el abordaje etiológico de las enfermedades infecciosas era sencillamente una ficción y el médico asistía a los pacientes observando el curso de la enfermedad, instaurando medidas higiénicas y dietéticas y aplicando una terapéutica sintomática básica: baños fríos, antitérmicos, desbridamiento de abscesos, etc. Porque, aunque en el siglo XVII ya se utilizaba en Europa la quinina (introducida por los médicos españoles y tomada de la medicina tradicional de los indios de Perú en su lucha contra el paludismo) y también soluciones a base de raíz de ipecacuana para tratar la disentería amebiana, ambas sustancias eran eficaces para protozoos pero no para enfermedades bacterianas.

En la primera mitad del siglo XX, Paul Ehrlich desarrolló el concepto de 'toxicidad selectiva' al descubrir los primeros quimioterápicos (anteriores a los antibióticos) con actividad selectiva frente a microorganismos, entre los que destacó el salvarsán (compuesto por arsénico y empleado para el tratamiento de la sífilis). Posteriormente, en 1932 Gerhard Domagk descubrió la actividad del *Prontosil rubrum,* que es considerado el precursor de las sulfamidas (antimicrobianos sintéticos). Este hallazgo fue el origen de diferentes ensayos clínicos, hasta que en 1935 definitivamente se publicaron los resultados sobre la utilidad de este compuesto para el tratamiento de las enfermedades producidas por estreptococo hemolítico (sepsis puerperal, septicemia, erisipela, etc.). Los trabajos de Domagk le hicieron merecedor del Premio Nobel de Medicina en 1939[6].

La publicación del trabajo de Domagk supuso también la introducción de algunos conceptos de gran valor para la era antibiótica: primero, el hecho de que un producto sea poco o

nada activo *in vitro* no significa que no pueda ser activo *in vivo* al desdoblarse (con liberación de un compuesto activo), y segundo, para que una sustancia sea activa contra un determinado microorganismo no es condición necesaria que sea bactericida, sino que un efecto bacteriostático puede también ser efectivo, puesto que inhibiendo la proliferación bacteriana facilita al sistema inmune de la persona la resolución de la infección.

Pero en junio de 1929, es decir, seis años antes de la publicación más importante de Domagk, Alexander Fleming en su trabajo *'On the antibacterial action of cultures of a Penicillium, with special reference to their use in the isolation of B. influenzae'*, publicado en la *British Journal of Experimental Pathology*, ya había descubierto a la sociedad científica el primer compuesto con actividad antibacteriana[7]. Entonces, Fleming caracterizó un producto, al que denominó penicilina, dado que lo producía un hongo del género *Penicillium*. Más adelante, en 1939, Howard Florey y Ernst Chain conseguían alcanzar un nuevo hito con el desarrollo de métodos para el análisis y ensayo de la penicilina y para su producción a gran escala. Se estaba en el inicio de la Segunda Guerra Mundial y la necesidad de disponer de grandes cantidades de penicilina para su uso militar y civil era urgente. Esto se consiguió en 1941.

El 11 de diciembre de 1945, Alexander Fleming, Ernst Boris Chain y Howard Walter Florey fueron distinguidos con el Premio Nobel de Medicina *"por el descubrimiento de la penicilina y su efecto curativo en varias enfermedades infecciosas"*. Hoy no hay duda de que este hallazgo y sus aplicaciones daban paso a la llamada 'era antibiótica'.

El impacto de estos descubrimientos fue de tal magnitud que en los siguientes años se produjo un descenso muy evidente de la morbimortalidad por enfermedades infecciosas en todos los rangos de edad. Además, en otros ámbitos, como en el de la industria farmacéutica, se inició una carrera para obtener nuevas moléculas de antibióticos a partir de diferentes microorganismos. Así se descubrieron una gran variedad de familias de antibióticos que se siguen utilizando en la actualidad: beta-lactámicos, aminoglucósidos, tetraciclina, macrólidos, etc.[8]. Probablemente la importancia de los descubrimientos descritos merece ser puesta de relieve a través de las palabras de Gregorio Marañón, que resumen los cien años que condujeron a la introducción clínica de la penicilina:

> *"No lo olvidemos. En estos cien años hemos visto nacer la antisepsia, con Lister, el gran precursor inglés; y el inmenso edificio de la bacteriología, con Pasteur; y con él*

y con Koch, Behring, Roux y Calmette, los vastos recursos de naturaleza vaccinal y suerológica contra las infecciones; (...) hemos asistido a la aurora de la quimioterapia, en la primera decena de siglo, en el pequeño laboratorio de Ehrlich, rodeado de frondas, junto al Maine, con su 'salvarsán', que inicia el comienzo de la desaparición de la sífilis; cuando la guerra actual iba a estallar y se movilizaban las masas de hombres armados y las ruidosas máquinas de destrucción, en los mismos días surgían a la otra orilla, en la de la paz y el bien, las sulfamidas, que en unos cuantos años habían salvado muchas más vidas que todas las que inútilmente han destruido los medios bélicos; y, por fin, ahora mismo, en plena destrucción de Europa, Florey amplía las investigaciones realizadas en los años 1928-1932 por Fleming -el gran bacteriólogo descubridor de la penicilina- y pone de relieve las virtudes terapéuticas de este nuevo medicamento que en nuestras horas luctuosas redime al hombre del pecado de su crueldad; porque entre los cañones y los lanzallamas se insinúa, como un milagro de misericordia, su benéfica, callada y salvadora acción (...). Y todo esto ha sido presenciado por una sola generación, como la mía"[9].

Sin embargo, esta 'acción salvadora' a la que se refería Marañón, fue ensombrecida por el propio descubridor de la penicilina quien, en 1945, al recibir el Premio Nobel de Medicina, ya alertó acerca del posible mal uso de la penicilina y la consecuente aparición de resistencias. En concreto, Fleming manifestó (traducción literal de sus palabras):

'Pero me gustaría hacer una advertencia. La penicilina es a todos los efectos una sustancia no venenosa por lo que no hay necesidad de preocuparse con la posibilidad de intoxicación por sobredosis. Sin embargo, la infradosis sí puede resultar peligrosa. No es difícil conseguir en el laboratorio que los microorganismos se hagan resistentes a la penicilina mediante exposición a concentraciones que no alcanzan el nivel de letalidad, y lo mismo ha ocurrido ocasionalmente en el cuerpo humano. Esto puede ocurrir cuando la penicilina puede ser comprada por cualquier persona en las tiendas. Entonces existe el peligro de que el usuario sin suficiente nivel de conocimiento en la materia pueda fácilmente infra-dosificarse y al exponer sus microorganismos a cantidades no letales de la droga, los haga resistentes. He aquí un ejemplo hipotético: El Sr. X tiene dolor de garganta y compra un poco de penicilina que se administra a sí mismo en dosis no suficiente para matar a los

estreptococos, pero sí suficiente como para educarlos a resistir la penicilina. Entonces el Sr X infecta a su esposa. La señora X contrae neumonía y es tratada con penicilina. Como los estreptococos son ahora resistentes a la penicilina, el tratamiento no resulta efectivo. La señora X muere. ¿Quién es el principal responsable de la muerte de la Sra. X? ¿Por qué no el Sr. X, cuyo uso negligente de la penicilina cambió la naturaleza del microorganismo? Moraleja: Si usas penicilina, usa suficiente'[10].

Esta alerta de Fleming no fue un aviso infundado. Desde esta advertencia hasta nuestros días las resistencias antibióticas se han convertido en uno de los problemas de salud pública de mayor relevancia. Tan solo 75 años después del inicio de la utilización generalizada de la penicilina, la Asamblea de Naciones Unidas, mediante Resolución aprobada el 5 de octubre de 2016, realizó un llamamiento a todos los países del mundo para trabajar de forma decidida y conjunta en la contención de las resistencias a los antimicrobianos (RAM), preservando el arsenal terapéutico para el tratamiento de enfermedades infecciosas también en el futuro (Anexo I)[11]. Además, esta declaración política, vino a refrendar el Plan de Acción Mundial para luchar contra las RAM de la Organización Mundial de la Salud (OMS)[12,13], que ya había sido adoptado en las diferentes regiones en 2015 y que había sido elaborado en colaboración con la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura y la Organización Mundial de Sanidad Animal[14,15]. En definitiva, la importancia de la declaración política que emana de la citada Resolución radica, entre otros muchos aspectos, en el enfoque de 'una sola salud', al reafirmar al Plan de la OMS como el instrumento central: sin este enfoque conjunto –el planteamiento es unánime- no será posible la contención de las RAM[16,17].

En el ámbito científico se constata igualmente este momento de oportunidad y esfuerzo conjunto desde diversas organizaciones, y la necesidad de consolidar las iniciativas emprendidas a nivel mundial para combatir las RAM. Específicamente en Europa, existen desde 1999 compromisos y acciones que han tenido continuidad en el Programa de Investigación Horizonte 2020. Como parte de este compromiso, la Unión Europea (UE) ha invertido más de 1.000 millones de euros en investigación sobre las RAM y ha desarrollado una iniciativa, la *Joint Programming Initiative on Antimicrobial Resistance*, cuyo objetivo es aumentar la coordinación en materia de investigación en RAM en todo el mundo. En 2015, 22 países formaban parte de esta iniciativa, de los cuales 12 tenían una Estrategia

Nacional sobre RAM, lo que puede ser considerado una evidente mejora respecto a 2011, momento en el que ninguno de estos países disponía de ella[18].

El creciente interés científico sobre las incógnitas en torno a las RAM también queda reflejado en el número de publicaciones sobre el tema, que desde la segunda mitad del siglo XX asciende a más de 200.000 referencias[19]. La Organización Panamericana de la Salud, con el objetivo de contribuir y facilitar la lucha contra las RAM, editó en 2001 un volumen monográfico con bibliografía específica sobre RAM que contenía más de 7.000 referencias (con sus respectivos resúmenes) publicadas durante los años 1995 a 2000[20].

En coherencia con este interés científico, la alerta sobre los mecanismos de resistencia no ha dejado de sucederse en las últimas décadas y algunos expertos se preguntan si es posible controlar no sólo las infecciones nosocomiales por microorganismos multirresistentes (MMR), sino también las colonizaciones (como parte sumergida de un iceberg en la que sólo asoman los aislados clínicos). En parte, esta respuesta se puede encontrar en aquellos países que han ejecutado programas de *screening* activos y medidas de control, como Dinamarca, donde la tasa de infecciones nosocomiales por *Staphylococcus aureus* meticilin resistente (*SARM*) disminuyó del 34% a menos del 1% y ha mantenido esa proporción en los últimos 30 años[21].

Reconocer estos compromisos y logros no debe difuminar que, para cumplir el objetivo final de reducir los riesgos para la salud humana, continúan siendo necesarios enfoques coordinados. En este sentido, son piezas centrales del engranaje, el cumplimiento de las directrices de la OMS en materia de vigilancia, la prescripción racional de antibióticos[14], así como la mejora en la adherencia de las guías de práctica clínica para el tratamiento de infecciones, tanto comunitarias como hospitalarias[22]. También es necesario avanzar en el tratamiento de reservorios y nichos ambientales, de forma que se contribuya a la protección colectiva previniendo la aparición de 'superbacterias' aún más agresivas que las actuales. Nos encontramos, sin duda, en la era de las multirresistencias y de la búsqueda de estrategias para combatirlas[4].

1.1.2 LA APARICIÓN DE LAS MULTIRRESISTENCIAS.

Previamente hemos puesto énfasis en el aviso de Fleming sobre la aparición de resistencias a la penicilina desde el momento de su descubrimiento, pero se sabe que las resistencias desarrolladas por los microorganismos no son derivadas únicamente del uso de antibióticos, dado que un campo creciente de conocimiento las sitúa ya antes de la era antibiótica[23]. Diversos autores, utilizando metagenómica funcional para estudiar los resistomas de comunidades bacterianas aisladas en el ártico canadiense, han demostrado que estos microorganismos ya disponían de varios mecanismos de resistencia hace al menos 5.000 años. Se han podido aislar genes que confieren niveles clínicos de resistencia contra aminoglucósidos, ß-lactámicos y tetracicilina, que son antibióticos producidos naturalmente por microorganismos. Pero no sólo se han hallado mecanismos de resistencia frente a antibióticos naturales, sino que también se han podido aislar cuatro genes de resistencia frente a amikacina, un antibiótico semi-sintético[24,25].

Aunque excede del objetivo de este trabajo, puede ser interesante destacar algunos de los nuevos conceptos con los que se trabaja en la investigación sobre los microorganismos, porque ayudan a comprender el fenómeno de las RAM como un fenómeno multicausal[26]. Así, se puede hablar de resistoma antibiótico como el conjunto de todos los genes de resistencia existentes en el mundo. Dentro de este resistoma, podemos distinguir entre distintos tipos de resistencia:

- Resistencia adquirida: presenta resistencia a antibióticos que no están incluidos entre aquellos a los que naturalmente presentaría resistencia. Pueden ser genes de resistencia presentes en un plásmido o en los cromosomas de la bacteria, y pueden ser transmitidos vertical y horizontalmente.
- Resistencia intrínseca: aquélla determinada por los genes intrínsecos presentes en los cromosomas bacterianos.
- Resistencia silente: genes de resistencia funcionales, pero que no se expresan. Podrían tener relevancia clínica si estos genes se expresaran por una mutación.

- Proto-resistencia: genes que codifican proteínas metabólicas con escasa actividad contra los antibióticos, pero que podrían ser los precursores de genes de resistencia a través de procesos evolutivos.
- Resistencia ambiental: genes de resistencia de microorganismos ambientales. La mayor parte de ellos proviene del suelo.
- Resistencia clínica: genes de resistencia de las bacterias patógenas.

En el conjunto de genes de resistencia que se pueden detectar en el resistoma global[27], el que corresponde las bacterias patógenas podemos considerarlo mínimo, pero con un impacto tan relevante que está siendo objeto de un interés creciente por parte de los investigadores[28,29].

Por tanto, actualmente no hay duda ni sobre la evolución ancestral de los genes de resistencia, ni sobre que los antimicrobianos pueden encontrarse en todos los ambientes y actuar como 'contaminantes' en el campo de la medicina, veterinaria, alimentación, en el entorno social y comunitario, etc.[27]. La preocupación clínica por las RAM y el fenómeno de persistencia y la formación de bio-películas son importantes, pero lo es aún más, esta perspectiva ecológica. Las actividades antropogénicas son la principal causa de la actual situación medioambiental que puede dar lugar a reservorios, como las aguas residuales, que no debemos despreciar en la lucha contra las RAM[4].

En 2010 Davies y Davies publicaron un exhaustivo trabajo sobre los orígenes y evolución de las RAM en el que reflexionaban sobre el paralelismo entre la situación previa a la era antibiótica, que los autores denominan 'edad oscura' y cuyo exponente es Ignaz Semmelweis con la higiene de manos como medida de control, y la situación actual, en la que la diseminación de las multirresistencias vuelve a poner el énfasis en las medidas de limpieza e higiene para minimizar su impacto clínico[19].

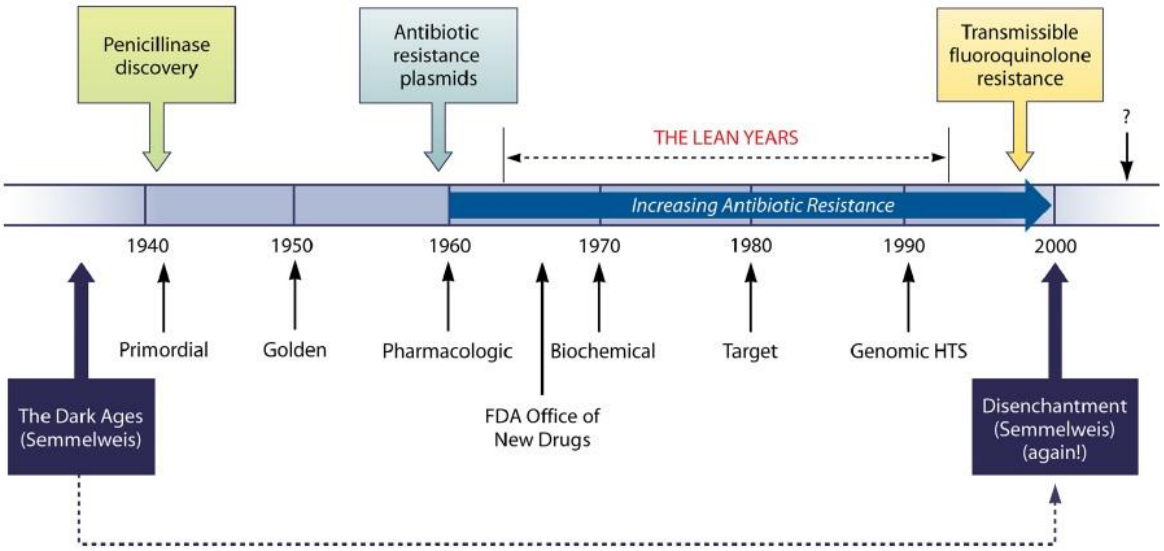


Figura 1: Evolución histórica de las resistencias antimicrobianas.
(Imagen tomada de: Davies y Davies[19]).

Estos mismos autores también caracterizaron los mecanismos de RAM, desde los beta-lactámicos a los péptidos catiónicos, y destacaron la rápida aparición de resistencias a medida que se han introducido nuevos antibióticos. Por ejemplo, se han descrito más de 20.000 genes capaces de determinar resistencia a antibióticos y se han identificado más de 1.000 enzimas con capacidad ß-lactamasa desde la introducción del primer antibiótico ß-lactámico. Las ß-lactamasas pertenecen a una familia de enzimas capaces de generar RAM hidrolizando los anillos ß-lactámicos, estructuras que están presentes en los antibióticos comunes como las penicilinas, las cefalosporinas y el aztreonam.

En este punto, también es particularmente importante entender el papel determinante que tiene la diseminación de las RAM en el incremento de su prevalencia. Así como comprender la influencia de la ganadería y agricultura, del ámbito comunitario, de las aguas residuales, de los hospitales y, en general, del medioambiente en la diseminación de las RAM.

Desde que se aislaron las primeras cepas de *Escherichia coli* con una enzima capaz de inactivar los antibióticos ß-lactámicos, y desde que esta enzima (una ß-lactamasa - penicilinasa) fue detectada por Spink en un *Staphylococcus aureus*, comunicando así el primer caso de resistencia, la distribución de *SARM* no ha hecho más que incrementarse en la mayoría de los países. En España, según los datos del Estudio de Prevalencia de

Infecciones Nosocomiales (EPINE), hubo un incremento del *SARM* del 5 al 40% entre 1990 y 2015, lo que convierte a este país en uno de los de mayor prevalencia de *SARM* de la UE[30].

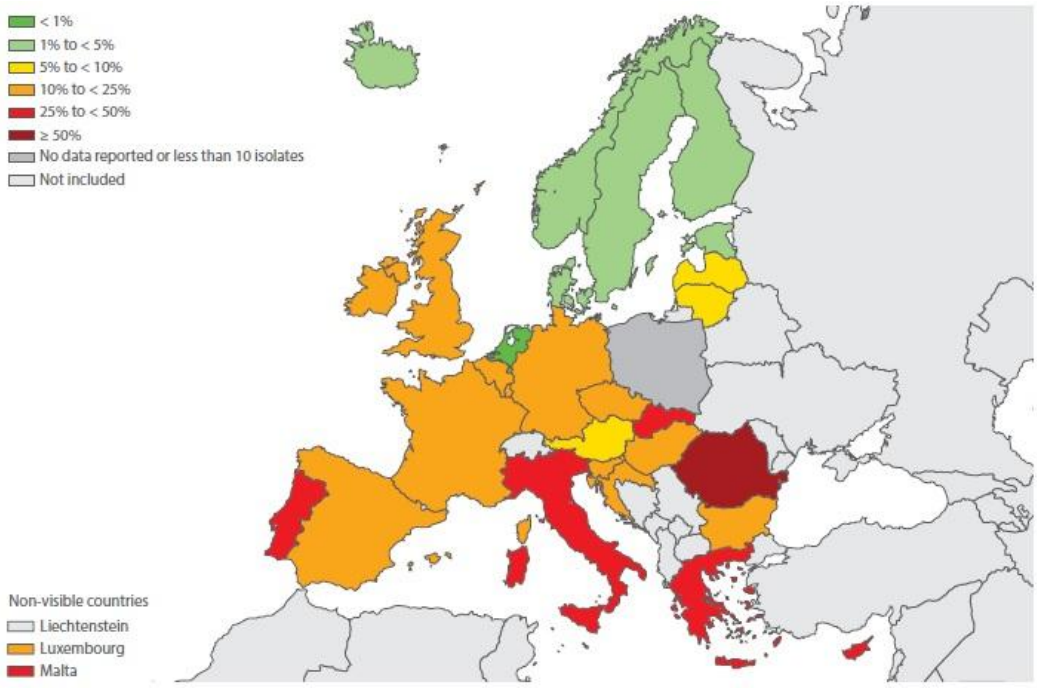


Figura 2: Porcentaje de aislamientos por *SARM* por países de la UE.
(Imagen tomada de: European Centre for Disease Prevention and Control[30]).

Estos datos en relación al *SARM*, aun siendo evidentemente muy relevantes, han dado paso a otras preocupaciones a nivel mundial por la aparición de nuevos mecanismos de resistencias en otros microorganismos. En las últimas décadas, la hegemonía de los Gram-positivos, especialmente el *SARM*, que se sitúa como el MMR más frecuente en el ámbito comunitario, ha sido cuestionada por los Gram-negativos multirresistentes, que irrumpieron de manera explosiva en el siglo XXI y han provocado brotes hospitalarios de gran impacto clínico. En este sentido y como veremos a continuación, el cambio de siglo marcó un punto de inflexión, porque aunque en la década de los 90 se identificó el mecanismo de resistencia mediante producción de carbapenemasas, no es hasta la primera década del siglo XXI cuando se empieza a tomar conciencia de la magnitud del problema[31].

En 1996 se detectó la primera *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa (KPC-1) en Carolina del Norte,[32] y una variante, la KPC-2 se extendió rápidamente por toda la costa este de los Estados Unidos de América (EE.UU.), hasta ser detectada en Nueva York en 2004[33]. Casi paralelamente, una tercera variante, la KPC-3, originó importantes brotes

hospitalarios en la misma ciudad en los años 2000 y 2001[34]. Estas variantes se detectaron en hospitales de estados vecinos, probablemente debido al traslado de pacientes colonizados, lo que constituye una prueba elemental de la facilidad de diseminación de las resistencias.

Desde que se produjeron estos brotes por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa en los EE.UU. y se describió por primera vez en una cepa del mismo agente, la enzima OXA-48[35], hasta que en el año 2010 la OMS emite su primera alerta mundial, el aumento y la diseminación de las multirresistencias han materializado una de las crisis sanitarias más importantes de la historia de la medicina reciente. Ejemplos de estas alertas que se produjeron después del 2010 referidas a la diseminación de cepas con multirresistencias, extremadamente resistentes o panresistentes son[36]:

- 2010: Diseminación de carbapenemasas en *Klebsiella pneumoniae* en Latinoamérica[37].
- 2010: Enterobacterias productoras de New Delhi metalo ß-lactamasa 1 (NDM-1) en Europa[38].
- 2011: Primer hallazgo de carbapenemasas de tipo New Delhi metalo ß-lactamasa (NDM) en Latinoamérica[39].
- 2012: Transmisión de bacterias multirresistentes tipo NDM en servicios de atención de salud en el continente americano[40].
- 2016: Enterobacterias con resistencia transferible a colistina en las Américas[41].
- 2016: Identificación en *Escherichia coli* de un nuevo gen (mcr-2) mediado por un plásmido que confiere resistencia a colistina en Europa[42].

Como se señaló al inicio de esta Introducción, la mayor parte de los mecanismos de resistencia deben ser entendidos como un fenómeno biológico evolutivo natural. Las bacterias se defienden del medio ambiente hostil por la capacidad de multiplicación rápida y la transferencia horizontal o vertical de genes de resistencia a otras bacterias, promovida por diferentes plásmidos, que van diseminándose a nivel mundial[43,44].

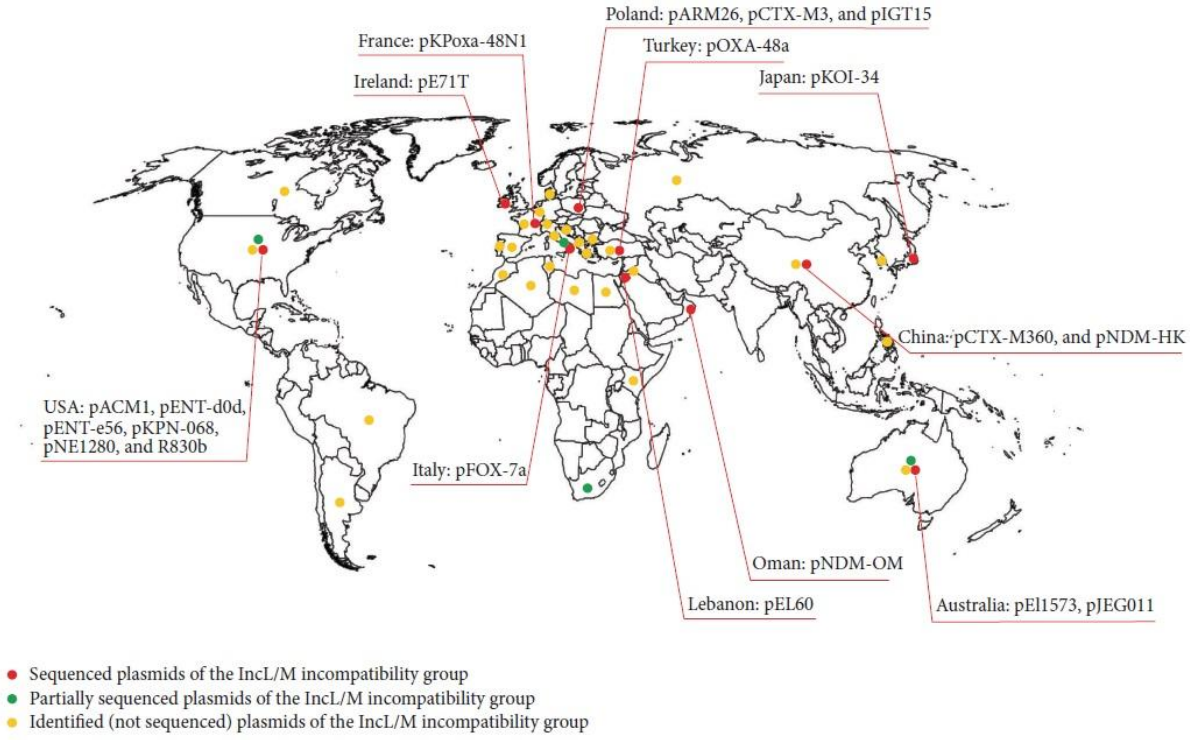


Figura 3: Distribución mundial de plásmidos IncL/M portadores de genes de producción de ß-lactamasas. (Imagen tomada de Adamczuk et al[44]).

La utilización antibiótica ha implicado cambios de aceleración de las RAM, ya que los 'antibióticos naturales' (productos metabólicos naturales de los microorganismos) estaban muy diluidos en la naturaleza hasta que el uso indiscriminado de los 'antibióticos sintéticos' para el consumo humano y animal durante los últimos 80 años los ha hecho presentes en grandes cantidades en el medioambiente[45]. Por otro lado, la reciente globalización se ha encargado de hacer el resto en la rápida y explosiva diseminación de estas RAM. Un ejemplo muy ilustrativo tiene que ver con el seguimiento de los primeros casos de *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa KPC: un año después de los citados brotes de Nueva York, se detectó por primera vez en Europa la misma cepa de *Klebsiella pneumoniae*, a través de un paciente que había viajado a esta ciudad para un tratamiento médico[46]. Entre 2005 y 2007, se identifican casos en Escocia, Grecia, Colombia, Israel, China. En Brasil el primer caso es detectado en 2005 y en Argentina en 2006. Más adelante, entre 2010 y 2011, se declaran brotes en distintas zonas de Brasil y Uruguay. Y desde esa fecha, hasta la actualidad los brotes se han sucedido en todo el mundo, tanto en países con endemia (EE.UU., China, Italia, Polonia, Grecia, Israel, Brasil, Argentina, Colombia y Taiwán) como otros países en forma de brotes esporádicos (España,

Francia, Alemania, Holanda, Reino Unido, Irlanda, Bélgica, Suecia y Finlandia y en varios países en Asia y región del Pacífico, incluyendo India, Corea del Sur y Australia)[47].

En definitiva, la gran presión selectiva que ejercemos sobre los microorganismos a través de la presencia de antibióticos en el ámbito humano, animal, telúrico y acuático con un intercambio continuo entre sí, logra que los microorganismos seleccionen mutantes y establezcan una transferencia constante de elementos genéticos móviles[48]. De esta manera aparecen los MMR (también llamados *'superbugs'*), que además se diseminan fácilmente en un mundo globalizado y que lograrán persistir si no se incorporan las lecciones aprendidas a la práctica, en particular la referida a la presión antibiótica ejercida sobre los microorganismos en distintos ámbitos[49].

1.1.3 ANTIBIÓTICOS y RESISTENCIAS: DOS CARAS DE LA MISMA MONEDA. EL IMPACTO ECONÓMICO y SOCIAL.

Como se ha señalado previamente, la aparición y rápida diseminación de ß-lactamasas y carbapenemasas mediadas por plásmidos marcan un punto de inflexión en la crisis mundial en torno a las multirresistencias. La importancia clínica de este mecanismo queda reflejada en sus consecuencias mortales, ya que desde el año 2000 las tasas de mortalidad asociadas oscilan entre el 40 y el 80%[47,50,51].

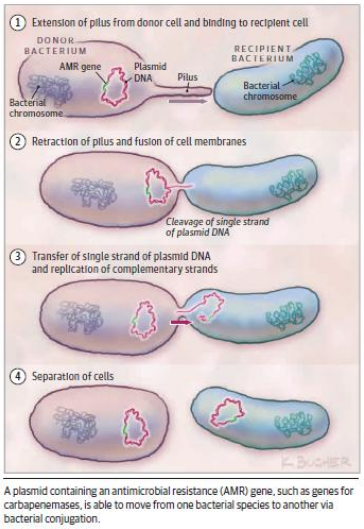


Figura 4: Transferencia de mecanismo de resistencia a través de un plásmido.
(Imagen tomada de Marston et al[50]).

En la actualidad, la aparición de plásmidos con carbapenemasas entre las enterobacterias alcanza dimensiones con impacto clínico realmente relevante[52]. Estos plásmidos no sólo están presentes en las enterobacterias resistentes a los carbapenémicos, sino también en la mayoría de cepas nosocomiales de *Acinetobacter baumannii*, que es un patógeno habitual e insidioso en el ámbito hospitalario. *Acinetobacter baumannii* es resistente a los antibióticos carbapenémicos con más frecuencia que las enterobacterias y, aunque su resistencia a carbapenémicos puede estar mediada por plásmidos, habitualmente está codificada cromosómicamente. Estas cepas hospitalarias mulitirresistentes no suelen poder combatirse con la combinación de antibióticos, incluso con los de reciente desarrollo (p.ej. ceftolozano-tazobactam), lo que convierte al *Acinetobacter baumannii* multirresistente en uno de los microorganismos que mayor preocupación genera en el manejo de pacientes hospitalizados[53,54].

En términos generales, los micrororganismos que producen carbapenemasas son resistentes a todos los fármacos ß-lactámicos, aunque las bacterias productoras de NDM-1 pueden conservar sensibilidad frente al aztreonam. Pero cuando además tienen otros factores de resistencia mediada por plásmidos, los únicos fármacos útiles suelen ser la polimixina, los aminoglucósidos y la tigeciclina, aunque esta última tiene una eficacia limitada y su uso se ha asociado con resultados clínicos cuestionables. Así, las opciones terapéuticas son limitadas y la toxicidad de los pocos fármacos activos son en gran parte responsables de la elevada tasa de mortalidad asociada a estas infecciones[55].

Por tanto, las infecciones causadas por microorganismos productores de carbapenemasas multirresistentes se han intentado abordar en los últimos años con una combinación de antibióticos, pero la exposición repetida y sub-óptima a estos antibióticos y la dosificación inadecuada pueden estar en el origen de los nuevos patrones extremadamente resistentes. Los nuevos antimicrobianos, como ceftazidima-avibactam o ceftolozano-tazobactam, a pesar de su elevado coste parecían ser una opción razonable para algunos productores de carbapenemasas. Sin embargo, parece que la ceftazidima-avibactam carece de actividad contra las metalo ß-lactamasas (p.ej. NDM-1 y VIM) y que ya se han informado resistencias de este antimicrobiano entre las bacterias que contienen *bla*KPC[47,50].

Las resistencias a quinolonas también tienen importantes implicaciones clínicas y pueden complicar una infección antes de que se conozcan los resultados de los cultivos. Esto sucede, por ejemplo, con el tratamiento empírico de las neumonías adquiridas en la

comunidad o de las infecciones del tracto urinario. También pueden complicar la evolución de un paciente tras un procedimiento quirúrgico, debido a que precisamente la profilaxis quirúrgica se realiza en muchas ocasiones con fluoroquinolonas[50].

En la última década se suceden también los casos de aislados por *Escherichia coli* resistente a fluoroquinolonas relacionados con sepsis y asociados a procedimientos urológicos. Además, de forma general, se han descrito complicaciones asociadas a estas cepas que desembocan, en el mejor de los casos, en la utilización de recursos sanitarios evitables. Algunos hospitales, en un intento de controlar esta potencial resistencia a fluoroquinolonas, están incorporando como parte de sus protocolos de profilaxis quirúrgica antibióticos combinados como ceftriaxona y gentamicina. Sin embargo, este enfoque podría seleccionar cepas resistentes, lo que termina por contribuir una vez más a cronificar el problema.

Este desolador panorama se completa día a día con la aparición de nuevas resistencias. En este sentido, es particularmente relevante el descubrimiento en 2015 de nuevos genes mediados por plásmidos que codifican resistencia a las polimixinas como la colistina (p. ej. los genes mcr-1 y mcr-2). La importancia de este hallazgo radica, por un lado, en que se han identificado en cepas humanas y animales de enterobacterias, y por el otro, en que clásicamente las polimixinas son consideradas los antibióticos de último recurso para las bacterias Gram-negativas.

Por estas razones las consecuencias epidemiológicas de una potencial propagación de especies resistentes a colistina se considera grave[42,56]. De hecho, desde su descubrimiento, el mcr-1 se ha detectado en enterobacterias procedentes de seres humanos, animales y carne en los 5 continentes[50,57,58].

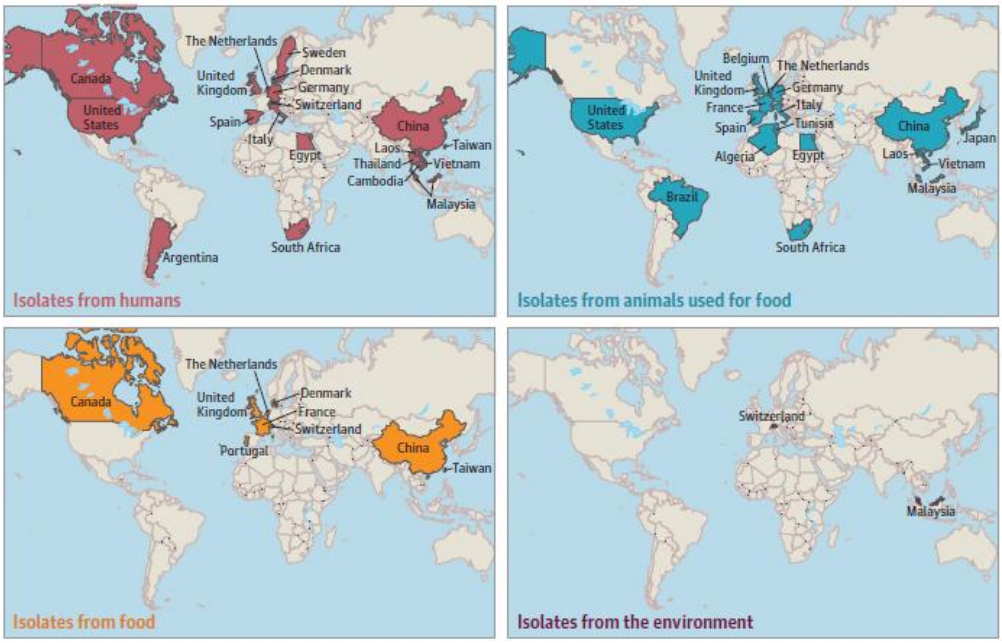


Figura 5: Aislamientos de Enterobacterias resistentes (mcr1) a fecha 21 de junio 2016.
(Imagen tomada de Marston et al[50]).

Todos estos apuntes deberían servir para dibujar la compleja situación a la que se ha llegado en relación a las RAM, situación evidentemente multifactorial, pero en la que la utilización y patrones de consumo de los antibióticos tienen una importancia sustancial.

En el informe que la Organización para la Cooperación y el Desarrollo (OCDE) elaboró en 2015 sobre la situación internacional de las RAM permite visualizar las enormes diferencias entre los 34 países que la componen. Pero uno de los aspectos más reveladores se muestra en la siguiente figura, en la que se puede observar como la utilización de antibióticos tiene una relación directa con el porcentaje de resistencias descrito para cada microorganismo[59].

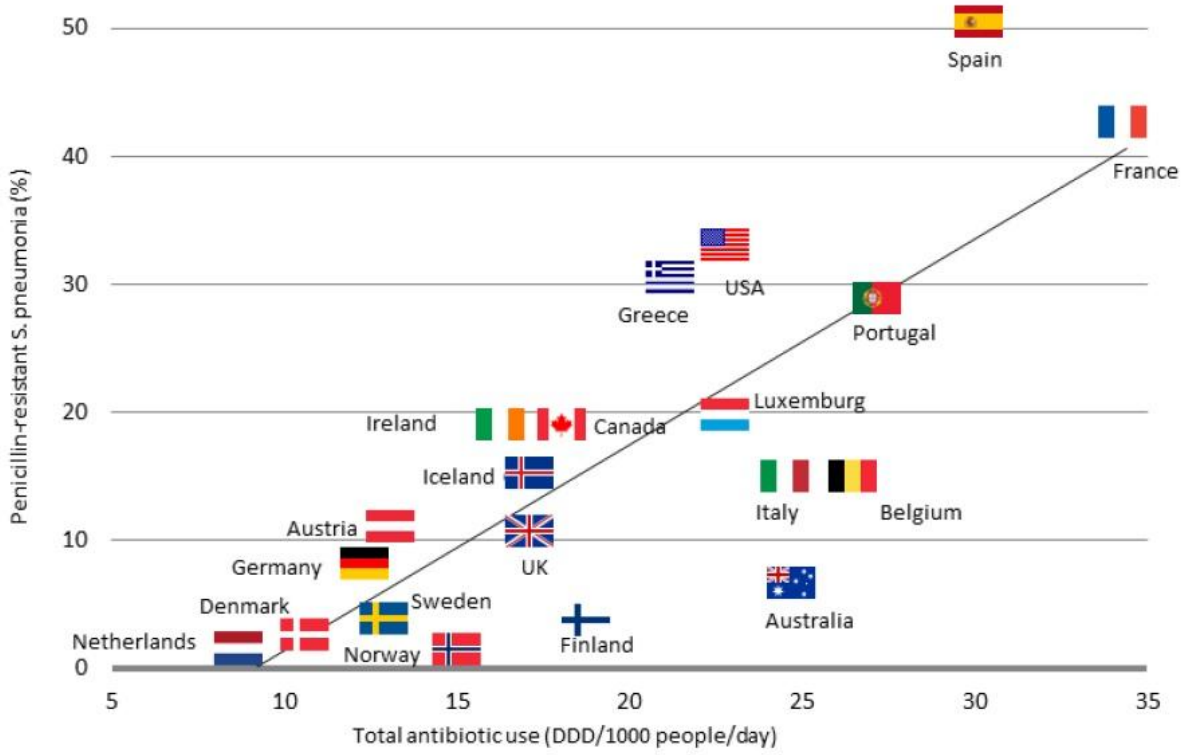


Figura 6: Asociación entre el uso de los antimicrobianos y la frecuencia de *Streptococcus pneumoniae* resistentes a la penicilina. (Imagen tomada de Cechini et al[60]).

Además, si se tiene en cuenta que el tiempo que emplean los microorganismos en desarrollar resistencias es cada vez menor y que cada vez se desarrollan menos antibióticos[59], el futuro no parece sólo desolador, como se apuntó previamente, sino que parece conducir directamente a una 'nueva edad oscura' similar a la vivida en la era pre-antibiótica.

Evidentemente, en la actual situación ningún experto en el mundo niega la existencia de una crisis global relacionada con las RAM, por esta razón el esfuerzo de las instituciones sanitarias está dirigido, además de a formular estrategias para su prevención y control, a convencer a las distintas administraciones que este es un problema que debe ser atendido de forma prioritaria. Quizá por esta razón en los últimos años han proliferado una gran cantidad de informes sobre el asunto, que ponen especial énfasis en el impacto socio-económico de las RAM[61-67].

Todos estos informes coinciden en señalar que las RAM suponen un peligro real e inminente, que amenaza el futuro económico incrementando la pobreza global y

acrecentando las desigualdades entre los países. Se estima que el incremento del número de personas pobres en un escenario de elevadas RAM tendrá un importante impacto mundial, pero afectará más a los países económicamente más desfavorecidos[66]. Tanto es así que, si no se toman medidas urgentes, la naturaleza de esta amenaza económica pondrá en cuestión próximamente los logros de la OMS y del resto de organismos internacionales en materia de desarrollo y en la lucha por los objetivos de poner fin a la pobreza extrema e impulsar la prosperidad compartida.

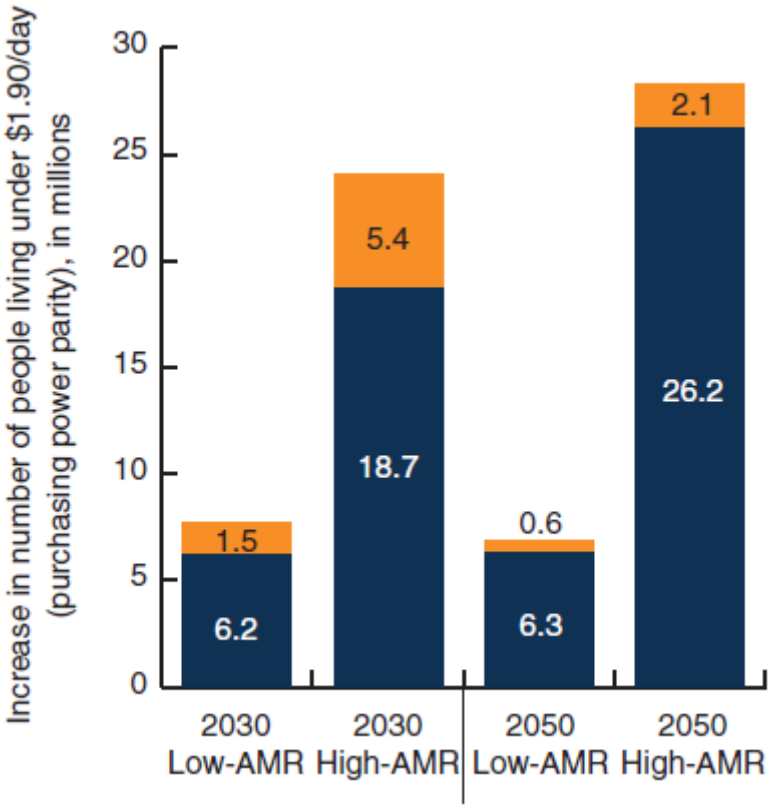


Figura 7: Incremento en el número de personas en situación de pobreza según dos escenarios (Low-AMR: bajas RAM y High-AMR: altas RAM) y en función de países de altos ingresos (anaranjado) y de bajos ingresos (azul). (Imagen tomada de World Bank Report[66]).

Tomando en consideración las proyecciones que realizó el Banco Mundial para el período comprendido entre 2017 y 2050 utilizando dos posibles escenarios (altas RAM o bajas RAM), se puede destacar que en 2050:

- Las RAM generarán un aumento pronunciado de la pobreza: de los 28,3 millones de personas que caerían en la pobreza extrema en 2050 en un escenario de altas RAM, la vasta mayoría (26,2 millones) viviría en países de bajos ingresos.
- El producto interior bruto anual mundial se reduciría un 1,1% en el escenario de bajas RAM y 3,8% en el escenario de altas RAM. Específicamente en los países de bajos ingresos, en el peor de los escenarios, el producto interior bruto se reducirá más del 5%.
- El aumento anual en el coste de salud a nivel mundial podría variar entre 300.000 millones (escenario de bajas RAM) y más 1.000 millones de dólares (altas RAM).
- La caída de la producción ganadera mundial podría variar entre un mínimo del 2,6% y un máximo del 7,5% al año, siguiendo una simulación de bajas y altas RAM respectivamente.

Pero más allá de los costes económicos, lo que resulta finalmente definitivo y que puede movilizar la conciencia de los responsables de la toma de decisiones a alto nivel es el conocimiento de que las RAM serán probablemente responsables de 10 millones de muertes al año en 2050, frente a las 700.000 del momento actual que en absoluto es una cifra desdeñable[65].

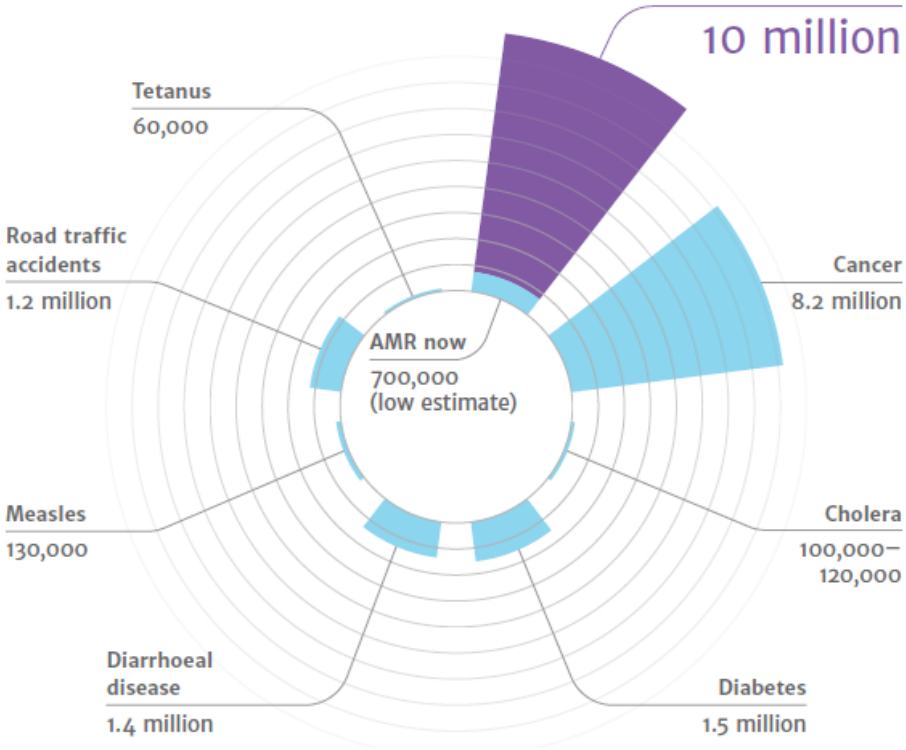


Figura 8: Muertes según causa en el mundo (azul claro) y estimación del número de muertes por RAM en 2050 (en violeta; en inglés AMR). (Imagen tomada de O'Neill[65]).

1.1.4 ESTRATEGIAS DE ABORDAJE DE LAS RESISTENCIAS ANTIBIÓTICAS: LA LUCHA CONTRA LAS INFECCIONES RELACIONADAS CON LA ASISTENCIA SANITARIA y LOS MICRORGANISMOS MULTIRRESISTENTES.

En 1998, y con el objetivo último de combatir las resistencias, la OMS instó a los estados miembros a adoptar un conjunto de medidas dirigidas a promover el uso adecuado y eficiente de los antimicrobianos, a prohibir su dispensación sin prescripción por un profesional mediante receta, a mejorar las prácticas para prevenir la diseminación de las infecciones y la propagación asociada de patógenos resistentes, a establecer un marco normativo que impida la fabricación, venta o distribución de productos falsificados y a reducir el uso de antibióticos en la cría de animales destinados al consumo[68]. También se planteó la necesidad de desarrollar sistemas para detectar agentes patógenos resistentes y para vigilar el uso de antimicrobianos y los efectos de las medidas de control. Desde que se adoptó esta resolución, muchos países empezaron a preocuparse realmente por este asunto y a sentir la necesidad de diseñar planes nacionales de acción[20]. Es decir, de alguna

manera la OMS logró encauzar la creciente toma de conciencia sobre la necesidad de tomar medidas urgentes. Pero se necesitaba también que se diera respuesta a la pregunta más básica: ¿qué y cómo se debía hacer?[69]. Por esta razón, la OMS, a través de la 'Estrategia Mundial' del 2001, trató de proporcionar un marco de intervenciones destinadas a reducir la aparición y propagación de microorganismos resistentes mediante las siguientes medidas:

- Reducción de la carga de morbilidad y propagación de las infecciones.
- Mejora del acceso a los antimicrobianos.
- Mejora del uso de los antimicrobianos.
- Fortalecimiento de los sistemas de salud y de su capacidad de vigilancia.
- Cumplimiento de los reglamentos y de la legislación.
- Fomento del desarrollo de nuevos medicamentos y vacunas.

Esta 'Estrategia Mundial' advirtió que la responsabilidad de su aplicación recaía en cada uno de los países y que serían los distintos gobiernos quienes tendrían el papel central en el diseño, coordinación, implantación y financiación de los planes para desarrollar la estrategia, así como en la priorización de las intervenciones según cada contexto. Sin embargo, como se puede observar en la siguiente figura, la mayoría de planes de acción nacionales no se implantaron hasta una década después (p. ej. en 2014 en España). Este retraso en gran medida se debió a la coincidencia temporal con otro problema de seguridad mundial que centró el foco de atención de los gobernantes: "[…] *la publicación posterior de la estrategia mundial y la campaña correspondiente encabezada por la OMS coincidieron con los ataques del 11 de septiembre de 2001. Estos acontecimientos trágicos, así como la gran atención que debió prestarse a la seguridad y el bioterrorismo, eclipsaron el inicio y la ejecución de la campaña y determinaron su fracaso*"[70]. Afortunadamente el ritmo de aparición y consolidación de nuevos planes de acción hoy en día es creciente.

Figura 9: Planes de acción nacional frente a las resistencias antimicrobianas.
(Imagen tomada de GUARD: Global Union for Antibiotics Research and Development[67]).

Lo cierto es que para que en los países se volviera a tener en cuenta el problema de las RAM, la OMS tuvo que dedicar el Día Mundial de la Salud 2011 a este asunto[71]. En ese momento, la OMS volvió a hacer un llamamiento a los gobiernos, los profesionales de la salud, la industria, la sociedad civil y los pacientes para actuar de manera urgente y coordinada a fin de atenuar la propagación de la resistencia, limitar sus repercusiones actuales y preservar los adelantos médicos para las generaciones futuras. Para enmarcar las estrategias y planes de acción sobre este tema, lanzó una política que comprendió seis grandes líneas de trabajo:

1. Desarrollar planes nacionales, integrales y financiados, con responsabilidad y participación de la sociedad civil.
2. Fortalecer la vigilancia y la capacidad de los laboratorios.
3. Asegurar el acceso continuo a los medicamentes esenciales, con garantía de calidad.
4. Regular y promover el uso racional de los medicamentos, incluyendo la producción animal.
5. Fortalecer la prevención y el control de las infecciones.

6. Propiciar la innovación, la investigación y el desarrollo de nuevas herramientas para el diagnóstico y tratamiento.

De todas estas líneas, la quinta ('fortalecer la prevención y control de infecciones') cobró en los siguientes años un gran protagonismo en la lucha contra las multirresistencias, hasta que incluso llegó a convertirse en uno de los objetivos estratégicos del Plan de Acción Mundial, que se presentó en la 68.ª Asamblea de la OMS en 2015[72]. El objetivo general que se fijó este Plan de Acción Mundial fue velar por la preservar la capacidad de tratar y de prevenir las enfermedades infecciosas con medicamentos eficaces y seguros, que sean de calidad garantizada, se utilicen de forma responsable y sean accesibles para todo aquel que los necesite. Para conseguir este objetivo general, se fijaron a su vez cinco objetivos estratégicos:

1. Mejorar la concienciación y la comprensión con respecto a la resistencia a los antimicrobianos a través de una comunicación, educación y formación efectivas.
2. Reforzar los conocimientos y la base científica a través de la vigilancia y la investigación.
3. Reducir la incidencia de las infecciones con medidas eficaces de saneamiento, higiene y prevención de la infección.
4. Utilizar de forma óptima los medicamentos antimicrobianos en la salud humana y animal.
5. Preparar argumentos económicos a favor de una inversión sostenible que tenga en cuenta las necesidades de todos los países, y aumentar la inversión en nuevos medicamentos, medios de diagnóstico, vacunas y otras intervenciones.

El Plan de Acción Mundial también presto particular atención a la prevención, ya que evidentemente "*la infección que se previene no necesita tratamiento alguno*". La prevención de las infecciones puede ser coste-efectiva y aplicarse en todos los entornos y sectores, incluso cuando los recursos son limitados. Un buen saneamiento, higiene y otras medidas de prevención de las infecciones que pueden ralentizar la aparición de infecciones resistentes de difícil tratamiento y restringir su propagación, por lo que la prevención debe ser considerada esencialmente la mejor opción[73].

En el mismo sentido y al amparo del citado plan, la Comisión Europea diseñó su particular hoja de ruta que se materializó en un documento publicado 2016, en el que definió 12 acciones contra la creciente amenaza de las RAM[74].

Muchas de las infecciones resistentes a los antibióticos más graves y difíciles de tratar ocurren en los centros sanitarios, no solo porque es allí donde ingresan los pacientes con infecciones graves, sino también por el amplio uso que se hace en ellos de los antibióticos[63,75]. Los hospitales de Europa y Norteamérica gastan un promedio de entre 10.000 y 40.000 euros para tratar a cada paciente infectado por bacterias resistentes. El impacto asociado a la pérdida de producción económica provocada por la incapacidad temporal para trabajar, las enfermedades prolongadas y la muerte probablemente podría duplicar esta cifra[59].

Si bien la aparición de la resistencia en el contexto sanitario-asistencial puede ser una consecuencia natural del uso necesario de los antimicrobianos, la adopción de medidas adecuadas de higiene y de buenas prácticas en el manejo de dispositivos invasivos y en la realización de procedimientos puede prevenir y controlar la propagación de infecciones causadas por MMR[76]. De esta manera, la OMS también publicó en 2016 una guía con los componentes esenciales de los programas de prevención y control de las infecciones en los centros de atención sanitaria que deberían servir de referencia para todas las instituciones que quieran cumplir objetivo estratégico 3 del Plan de Acción Mundial. Esta guía se estructuró en 8 dimensiones que se muestran en la siguiente Figura[77].

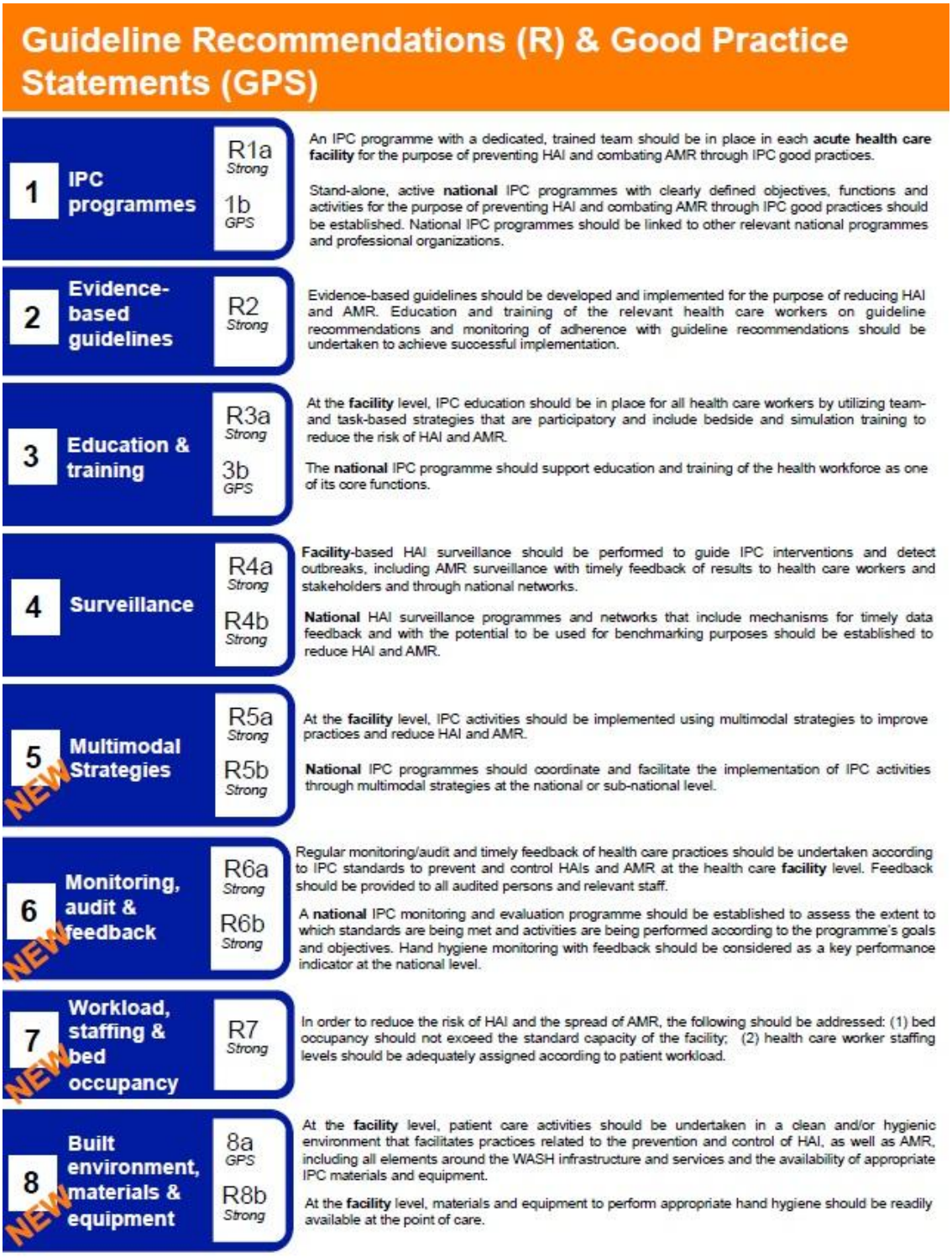


Figura 10: Componentes esenciales de los programas de prevención y control de las infecciones en los centros de atención sanitaria. (Imagen tomada de World Health Organization[77]).

1.2 EPIDEMIOLOGÍA DE LAS INFECCIONES RELACIONADAS CON LA ATENCIÓN SANITARIA y LOS MICROORGANISMOS MULTIRRESISTENTES.

1.2.1 DE LAS EPIDEMIAS DEL SIGLO XIV A LAS ENFERMEDADES EMERGENTES DEL SIGLO XXI.

Ya desde el llamado 'Informe Lalonde' es bien sabido que la atención sobre las medidas preventivas, como las establecidas en la mencionada Guía de Programas de Prevención y Control de las Infecciones Relacionadas con la Asistencia Sanitaria, siempre ha sido menor que la ejercida sobre la vigilancia y las actividades de control de las enfermedades[78]. En términos generales, las actividades de control o de contención de un problema que aumenta el riesgo de morbimortalidad en un momento dado, resultan mucho más imperiosas que las preventivas. Esto sucede así porque la alarma que esa situación de riesgo inminente provoca sobre las instituciones, las autoridades sanitarias y la sociedad, se percibe con una urgencia que luego es difícil de transmitir en periodos sin alertas.

Esta sencilla observación se puede constatar a lo largo de la historia de la medicina, ya que el alejamiento del enfermo, la huida de los lugares afectados o el confinamiento de las personas enfermas segregándolas de la población sana para disminuir el riesgo de transmisión, fueron actuaciones que se impusieron rápidamente ante las epidemias: aparecía así el primer concepto de 'aislamiento aéreo'. En esencia, cuando se sospechaba una enfermedad contagiosa, la secuencia de actuaciones que habitualmente se establecía era: a) evitar a los enfermos, b) enterrar o incinerar los cadáveres y c) abandonar y/o acordonar los lugares.

Estas actuaciones fueron evolucionando con los conocimientos médicos que se fueron acumulando merced a las muchas epidemias que azotaron a la humanidad. Así, por ejemplo, durante las grandes epidemias de peste, la observación de la muerte de las ratas en las calles antes de que la población enfermara o la constatación de que las ropas de quienes habían muerto podían provocar también la enfermedad, llevaron a determinar dos conceptos básicos:

- Aislamiento de los pacientes y/o la huida de ellos para evitar el contacto con quienes aún no habían enfermado.

- Protección de fronteras con dos modalidades: la cuarentena, con el objetivo de que no se diseminara una posible enfermedad durante su periodo de incubación, y el cordón sanitario, que pretendía defender las fronteras para no permitir el acceso de enfermos al territorio considerado libre de enfermedad.

La cuarentena surgió como un periodo de observación que se aplicaba a los barcos en el siglo XIV. Empezó siendo un periodo de 30 días, luego de 40 y hasta de 50 en el siglo XVIII. Aunque estos periodos eran en cierta medida arbitrarios, lo cierto es que reflejaban ya la idea de 'periodo de incubación'. Además, la necesidad de dejar 'a la serena' los enseres de los barcos y la desinfección última con vapores de cloro, completaban los procedimientos que se llevaban a cabo en los puertos.

La creación de los Lazaretos vino determinada por esta cuarentena, ya que, de la misma manera que los enfermos eran trasladados al hospital, los pasajeros que podían haberse contagiado la enfermedad pero aún no la habían manifestado o simplemente no se habían contagiado, eran trasladados al Lazareto en espera de que terminara el periodo que se había establecido[79].

Cinco siglos más tarde, ante situaciones de enfermedades emergentes o alertas epidemiológicas concretas, se sigue contando con el aislamiento como un elemento clave para su control[80]. En principio, esto parece razonable puesto que, con el aislamiento de pacientes, se pretenden alcanzar objetivos básicos que están determinados por los conocimientos disponibles sobre las enfermedades infecciosas:

- Romper la cadena de transmisión del agente infeccioso.
- Disminuir la incidencia de infección relacionada con la asistencia sanitaria.
- Prevenir y/o controlar brotes institucionales.
- Racionalizar el uso de recursos.
- Mantener calidad en la atención.

Sin embargo, cuando se presenta un brote epidémico que requiere acción inmediata, estas actuaciones básicas no siempre pueden ser llevadas a cabo de acuerdo a la evidencia científica disponible y con criterios de eficiencia. Por ejemplo, si se analizan las últimas enfermedades emergentes que han supuesto una alerta epidemiológica en los países occidentales, como fueron la gripe pandémica, el virus Ébola y el virus Zika, se puede

observar cómo en el ámbito sanitario, ante lo desconocido, se instaló en muchos casos una suerte de miedo irracional que condujo a actuaciones alejadas de criterios científicos y que pusieron en jaque a los responsables de la planificación sanitaria y a la sociedad, lo que dificultó enormemente una comunicación efectiva sobre los riesgos reales de estas enfermedades[81].

Muchos podrían ser los elementos a señalar para explicar estas dificultades. Algunos se relacionan con diferencias en los parámetros epidemiológicos básicos -persona, lugar y tiempo- entre las grandes epidemias de siglos pasados y las alertas epidemiológicas recientes. Aunque existe un elemento concreto que marca grandes diferencias entre la epidemiología actual y la de épocas pasadas: la globalización. En este sentido, las RAM constituyen una emergencia de salud pública global, porque para los MMR no existen fronteras[41,42,82,83]. Puede realmente considerarse una 'pandemia silenciosa'.

1.2.2 LOS MICRORGANISMOS MULTIRRESISTENTES EN UN MUNDO GLOBALIZADO. SITUACIÓN EPIDEMIOLÓGICA EN EUROPA y EN ESPAÑA.

Como ya se ha sugerido, la globalización es un hecho claramente diferenciador respecto a las epidemias de siglos pasados. De forma sencilla se podría decir que en el momento actual las personas, animales, alimentos y microorganismos viajan a lo largo del mundo a una velocidad que excede a las posibilidades de control de los sistemas de vigilancia y de detección[84,36]. En el caso específico de los MMR, la diseminación de cepas resistentes a los antimicrobianos entre hospitales de una ciudad, de un país e incluso de diferentes países, son ejemplos de su elevada capacidad de propagación[85,86].

Un ejemplo de diseminación lo constituye la cepa Nueva Delhi metallo-ß-lactamasa que se identificó originalmente en Suecia en 2008 y se ha diseminado a nivel mundial muy rápidamente. Todavía más importante y más estudiado está siendo la diseminación de las cepas de *Klebsiella penumoniae* productoras de carbapenemasa (KPCs) y carbapenemasa tipo oxacilinasa-48 (OXA-48), que han sido halladas en todo el mundo[47]. Además, desde 2008 se han producido brotes de *Klebsiella penumoniae* productora de NDM en multitud de países: India, USA, Canadá, Colombia, España, Francia, Suiza, Italia, UK, Grecia, Turquía, Marruecos, Sudáfrica, Singapur, Arabia Saudí, Omán, Emiratos Árabes, Kuwait, China, Japón, Taiwan, Corea del Sur, y Australia.

En las siguientes figuras se muestran los diferentes patrones de presentación de las cepas de *Klebsiella penumoniae* señaladas: en color rojo-granate los lugares donde la cepa se considera endémica, en azul la progresión de casos esporádicos y en gris las zonas donde se ha informado de su existencia. Lo importante en todos los casos es que pasar de identificar casos a que haya brotes esporádicos, y de esta situación a endemia, es sólo cuestión de tiempo.

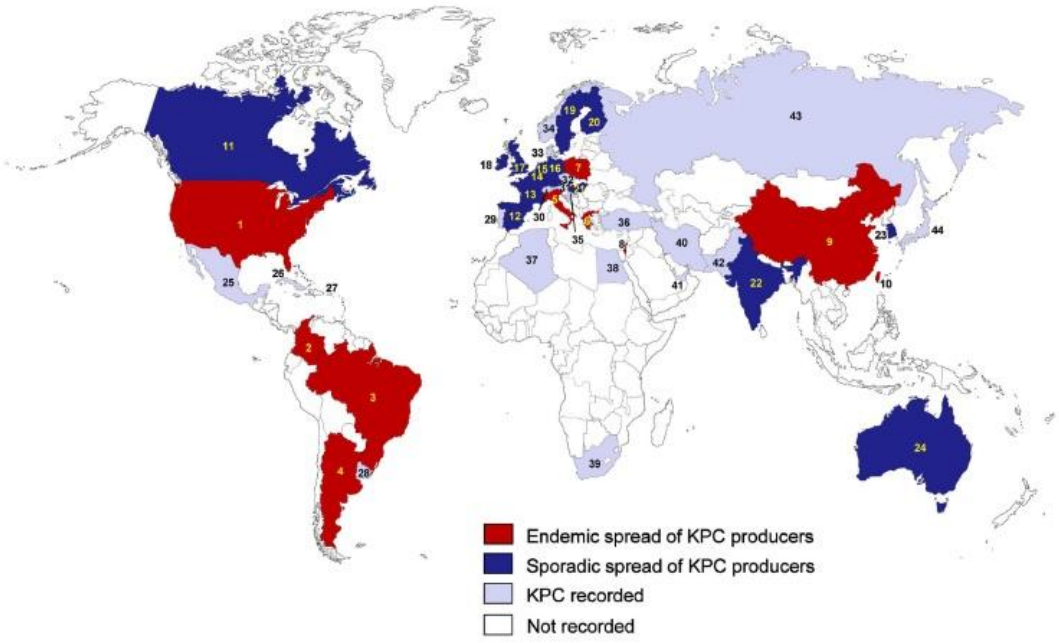


Figura 11: Situación epidemiológica de *Klebsiella pneumoniae* productora de KPCs.
(Imagen tomada de Lee et al[47]).

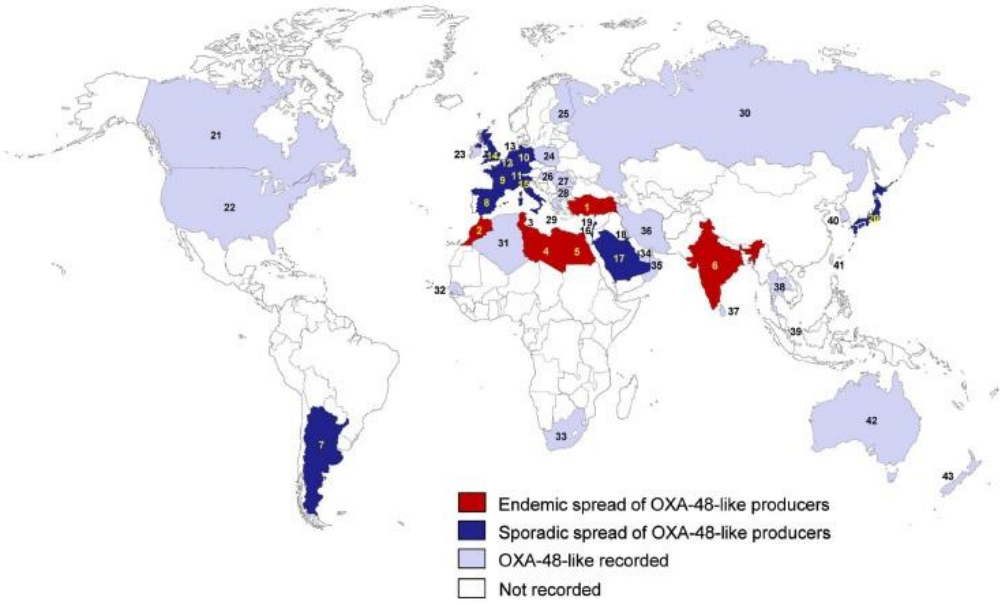


Figura 12: Situación epidemiológica de *Klebsiella pneumoniae* productora de OXA-48.
(Imagen tomada de Lee et al[47]).

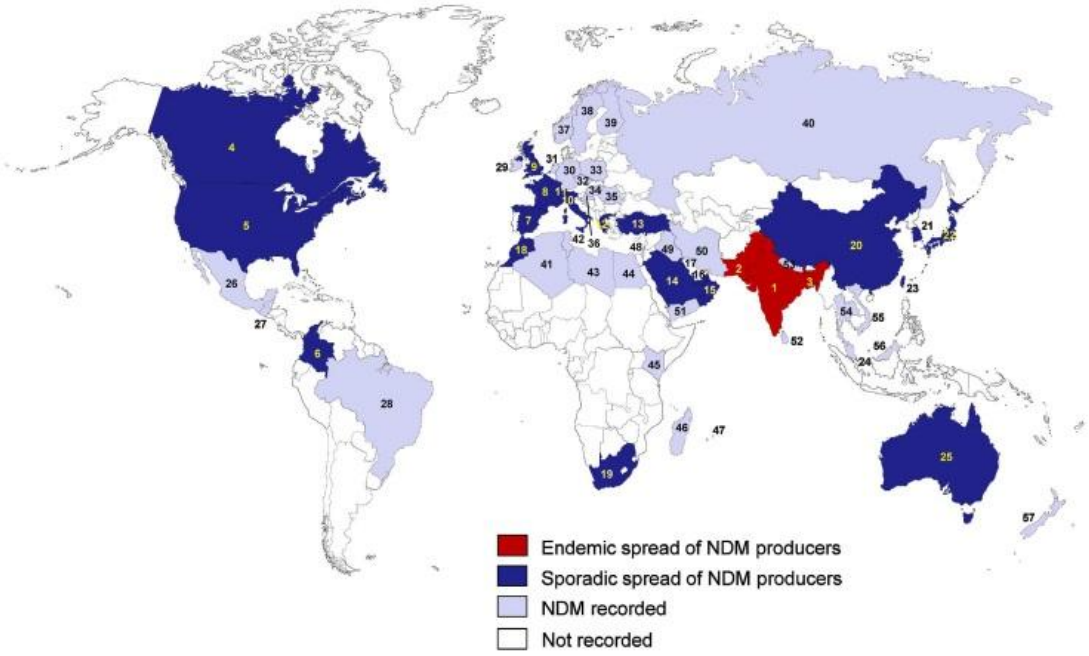


Figura 13: Situación epidemiológica de *Klebsiella pneumoniae* productora de NDM-1.
(Imagen tomada de Lee et al[47]).

Además, hay autores que inciden en la importancia del turismo sanitario como potencial vehículo de transmisión de MMR, es decir, las personas que viajan a otros países por motivos médicos tienen cada vez más importancia en el movimiento de cepas y genes de resistencia a nivel mundial[87,88]. Estos hallazgos se han encontrado en viajeros a una gran cantidad de países[89]. Así, por ejemplo, muestras tomadas antes, durante y después de viajar a México por cuestiones sanitarias mostraron un aumento en la resistencia de su *Escherichia coli* en heces, incluso sin haber tomado antibiótico[90]. En otro estudio, los pacientes de Canadá con diarrea que habían viajado recientemente tenían 5,2 veces más probabilidad de colonización por *Escherichia coli* productor de ß-lactamasa de espectro extendido (ESBL)[91]. De la misma manera, un 24% de viajeros incorporados en un estudio sueco adquirieron *Escherichia coli* productor de ESBL durante el viaje y lo mismo ocurrió con el 49% de viajeros de un estudio australiano[92,93].

Otra de los focos de interés dentro de lo que se ha venido a denominar en este trabajo 'los MMR en un mundo globalizado', son los refugiados y desplazados que pueden ser importantes vehículos de transmisión de estos microorganismos. En un estudio realizado recientemente en Alemania, país en el que la acogida de inmigrantes ha sido intensa, los refugiados tenían mayor presencia de *SARM* y de MMR múltiple[94]. Otro interesante estudio que comparó tres grupos de pacientes (refugiados, pacientes que procedían de hospitales de otros países por 'turismo médico' y pacientes autóctonos con episodios de ingreso hospitalario), concluyó que es necesario realizar *screening* para MMR en los refugiados y en los pacientes procedentes de hospitales extranjeros, ya que en ambas situaciones se identificaron un elevado porcentaje de microorganismos con resistencias a carbapenémicos[95]. Finalmente, de una forma muy similar, los países que tienen un elevado movimiento de población por diferentes motivos, como Egipto, Irán, Korea, o Kuwait, pueden actuar como catalizadores de la diseminación de cualquier nuevo mecanismo de resistencia[96,97].

En Europa, el proyecto EuSCAPE (*European survey of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae*) realizado en 38 países muestra la preocupante situación respecto a este mecanismo de resistencia en concreto enterobacterias productoras de carbapenemasas. Este estudio establece 7 niveles según la situación epidemiológica de cada país (de la etapa 0 en la que no hay existencia de casos, al nivel 5 que sería una situación endémica).

En 2010 España estaba en el nivel 2b (brotes esporádicos en hospitales) pero en el año 2015 se situó en el nivel 4 (brotes relacionados entre diferentes comunidades autónomas).

Del total de países analizados sólo hay cuatro países con nivel 5 (Italia, Grecia, Malta y Turquía) y nueve con un nivel 4 (España, Francia, Bélgica, Dinamarca, Polonia, Rumania, Hungría, Eslovaquia e Israel).

Como se puede observar en la Figura que se muestra a continuación[98], la presencia de enterobacterias productoras de carbapenemasas en los países europeos es elevada y creciente.

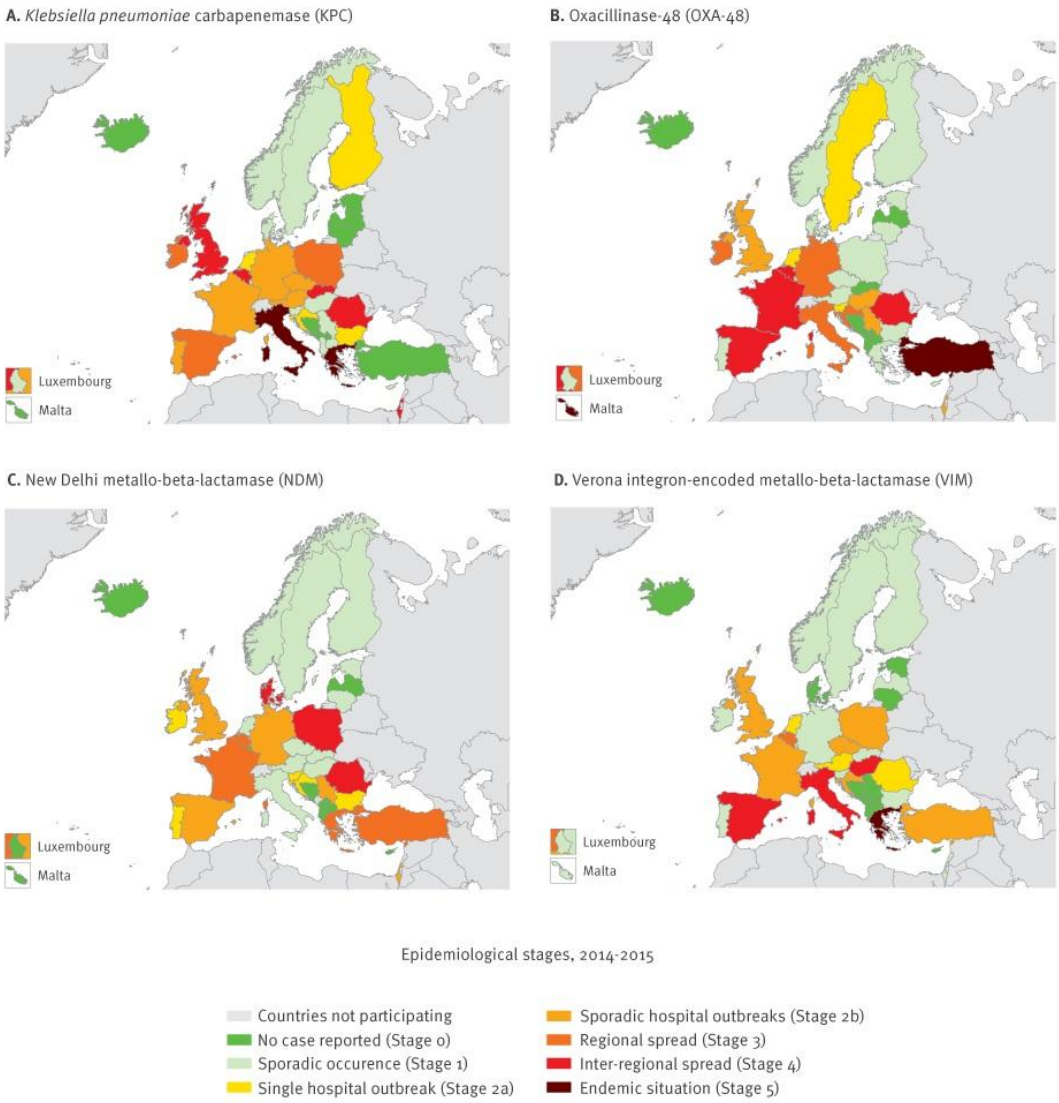


Figura 14: Distribución geográfica de enterobacterias productoras de carbapenemasa. (Imagen tomada de Albiger et al[98]).

El resto de MMR tiene una presencia más arraigada en Europa. Prueba de ello es que en España varios de estos MMR, como Acinetobacter baumannii con resistencia a imipenem, Pseudomonas aeruginosa resistente a cefalosporinas de 3ª generación y *SARM*, se monitorizan desde los años 90 tanto en el estudio EPINE como en el estudio ENVIN (Estudio de Vigilancia de Infección Nosocomial en las Unidades de Cuidados Intensivos en España). También se dispone de datos de evolución de resistencia a través del estudio bianual sobre vigilancia de resistencias antimicrobianas (VIRA) 2004-08[99,100].

Se puede decir que la circulación de los MMR está garantizada, y lo cierto es que si tuviéramos herramientas terapéuticas para combatirlos no resultaría tan preocupante, pero desafortunadamente la situación que nos ofrece el último informe de vigilancia del Centro para el control de las enfermedades en Europa no resulta tranquilizadora. Concretamente, los MMR para los que España está 'peor preparada' por la resistencia de las cepas son el *SARM* y el *Acinetobacter baumannii*[30]. Más del 50% de los *Acinetobacter baumannii* multirresistentes son resistentes a carbapenémicos; entre un 25-50% de *SARM* también lo son; entre un 10-25% de las cepas *Klebsiella pneumoniae* son resistentes a fluoroquinolonas y aminoglucósidos y entre un 1-5% resistentes también al carbapenem. En definitiva, el ascenso de las resistencias parece imparable y todos los esfuerzos son pocos para intentar concienciar de la necesidad de proteger y preservar los antibióticos[101].

1.2.3 PRINCIPALES MICRORGANISMOS MULTIRRESISTENTES.

En la línea mencionada en el punto anterior, la OMS publicó en febrero de 2017, la primera lista de 'patógenos prioritarios' resistentes a los antibióticos[102]. Esta lista nació con el objetivo de dirigir la investigación y el desarrollo de nuevos antibióticos orientados fundamentalmente al tratamiento de bacterias Gram-negativas multirresistentes. Además, anima a los gobiernos a que establezcan políticas que incentiven la investigación tanto a través de organismos financiados con fondos públicos como del sector privado.

La lista se ha elaborado mediante una técnica de análisis de decisiones de múltiples criterios, desarrollada por un grupo de expertos internacionales. Se utilizaron los siguientes criterios para incluir patógenos en la lista:

- Grado de letalidad de las infecciones que originan.

- Tratamiento que requiera o no una hospitalización larga.
- Frecuencia con que presentan resistencia a los antibióticos existentes cuando infectan a las personas de las comunidades.
- Facilidad con la que se transmiten entre animales, de animales a personas y entre personas.
- Infecciones que originan pueden o no prevenirse (por ejemplo, mediante una buena higiene y vacunación).
- Cuántas opciones terapéuticas quedan.
- Si se están investigando y desarrollando nuevos antibióticos para tratar las infecciones que causan.

Finalmente lista se dividió en tres categorías según la urgencia con que se necesitan estos nuevos antibióticos: prioridad crítica, alta o media. Por tanto, en Europa se utiliza para determinar las líneas de necesidades prioritarias para la investigación y desarrollo de nuevos antibióticos a los distintos grupos que trabajan en este campo dentro del Programa Horizonte 2020. El grupo de prioridad crítica incluyó los MMR que son especialmente peligrosos en hospitales, residencias de ancianos y entre los pacientes que cuentan con dispositivos invasivos como ventiladores y catéteres intravenosos. El segundo y tercer grupo de la lista se corresponden con las categorías de prioridad alta y media.

Prioridad 1 (crítica):

1. *Acinetobacter baumannii*, resistente a los carbapenémicos.
2. *Pseudomonas aeruginosa*, resistente a los carbapenémicos.
3. *Enterobacteriaceae*, resistentes a los carbapenémicos, productoras de BLEE.

Prioridad 2 (elevada):

4. *Enterococcus faecium*, resistente a la vancomicina.
5. *SARM*, con sensibilidad intermedia y resistencia a la vancomicina.
6. *Helicobacter pylori*, resistente a la claritromicina.
7. *Campylobacter spp.*, resistente a las fluoroquinolonas.

8. *Salmonellae*, resistentes a las fluoroquinolonas.
9. *Neisseria gonorrhoeae*, resistente a las cefalosporinas, resistente a las fluoroquinolonas.

Prioridad 3 (media):

10. *Streptococcus pneumoniae*, sin sensibilidad a la penicilina.
11. *Haemophilus influenzae*, resistente a la ampicilina.
12. *Shigella spp.*, resistente a las fluoroquinolonas.

La contención de los MMR, se apoya en tres pilares fundamentales. De tal manera que si uno de ellos falla o no crece en equilibrio con el resto, las estrategias, planes, recursos y medios empleados serán baldíos[101].

1. Aumentar y fortalecer las acciones de investigación y desarrollo.
2. Mejorar la prevención de las infecciones.
3. Utilizar de forma adecuada los antibióticos existentes en la medicina humana y veterinaria, así como un uso racional de cualquier nuevo antibiótico que se desarrolle en el futuro.

Mejorar la prevención de infecciones y utilizar de forma adecuada los antibióticos son dos áreas de trabajo que forman parte del día a día de los hospitales de cualquier país. Los MMR que forman parte del grupo 1 (prioridad crítica) de la OMS son lo que están sometidos a vigilancia sistemática por parte de los equipos de control de infección, junto con otros como el *SARM* (grupo prioridad 2)[103].

De la lista de la OMS, los siguientes MMR se puede considerar que tienen una gran relevancia clínica en España debido a datos epidemiológicos incontestables: *SARM*, *Acinetobacter baumannii* resistentes a los carbapenémicos, *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a los carbapenémicos y *Enterobacteriaceae* resistentes a los carbapenémicos y productoras de BLEE.

Las cepas de *SARM* se consideran resistentes a todos los betalactámicos (penicilinas, cefalosporinas y carbapenémicos) y a las combinaciones de beta-lactámicos con inhibidores de betalactamasas (amoxicilina-clavulánico, piperacilina-tazobactam). Pero también pueden ser co-resistentes a otros antimicrobianos como aminoglucósidos, quinolonas,

macrólidos y tetraciclinas. Se han detectado también resistencias al linezolid y, de forma aislada, disminución de la sensibilidad a vancomicina. Hasta un 30% de la población adulta sana puede estar colonizada por *SARM*. Por esta razón, la frontera entre transmisión hospitalaria y transmisión comunitaria es muy delgada y a menudo indistinguible[104].

Según los últimos datos publicados por el *European Antimicrobial Resistance Surveillance Network*, la prevalencia de *SARM* en España en 2015 fue del 25,3%, que se puede considerar intermedia cuando se compara con la de otros países de Europa con muy baja prevalencia, como Suecia, Noruega o Islandia (prevalencias menores al 5%) y con países con altas prevalencias, como Malta o Rumanía (por encima del 50%). En todo caso, España presenta una prevalencia superior a la media europea[30]. Además, atendiendo a la información del EPINE referida a 2015, en España aproximadamente el 40% de los *Staphylococcus aureus* aislados en los hospitales eran *SARM*[105].

En España, el 94% de los *Acinetobacter baumannii* aislados eran multirresistentes, el 86% presentaron resistencia extrema, y el 2% de los aislados eran panresistentes.

En el caso de *Pseudomonas aeruginosa*, se sabe que presenta resistencia intrínseca a la mayoría de las penicilinas, cefalosporinas de primera, segunda y muchas de las de tercera generación (salvo ceftazidima), tetraciclinas, cotrimoxazol y rifampicina. Esta elevada RAM junto con los mecanismos adquiridos de resistencia han propiciado que el 24% de las cepas sean resistentes a uno o dos antimicrobianos y el 33% multirresistentes, incluyendo un 10% de cepas con resistencia extrema[99].

En general, ha habido un incremento significativo en el número de hospitales que comunican casos de enterobacterias productoras de carbapenemasas: en 2009 hubo notificación de cepas procedentes de seis hospitales españoles mientras que en 2012 las notificaciones se multiplicaron por cinco. Respecto a las enterobacterias productoras de BLEE, los datos sobre la colonización fecal muestran un aumento significativo en pacientes hospitalizados y ambulatorios, que pasaron del 0,3 y 0,7%, respectivamente, en 1991, a 11,8 y 5,5%, en 2003. Por otro lado, desde que la carbapenemasa OXA-48 se detectó en España en 2009, se ha extendido rápida y eficazmente por su geografía, principalmente en forma de *Klebsiella pneumoniae,* que supone alrededor del 75% de los aislamientos productores de esta enzima. Para ilustrar su aumento basta señalar que se ha pasado de ningún caso registrado en el año 2010, a 163 casos en 2012. En definitiva, OXA-48 es la

carbapenemasa más frecuente en España e incluso se han detectado numerosos casos de transmisión entre hospitales, tanto de una misma provincia como de diferentes provincias. Finalmente, también se ha detectado un aumento de las cepas aisladas productoras de NDM-1, originariamente todas ellas en relación con una estancia previa en la India[86].

1.2.4 COSTES ASOCIADOS A LAS INFECCIONES RELACIONADAS CON LAS ASISTENCIA SANITARIA y A LOS MICRORGANISMOS MULTIRRESISTENTES.

Anteriormente se señaló que los pilares básicos de la lucha contra las RAM son la prevención de infecciones, la utilización racional de los antibióticos y el impulso de la investigación y desarrollo de nuevos antibióticos. Medir el impacto sobre la salud que tienen las actuaciones sobre estos tres pilares no es en absoluto sencillo. Tampoco lo es medir el impacto económico de una infección nosocomial, ya que cambia de unas situaciones sanitarias a otras. Sin embargo, en el medio hospitalario y en los países de altos ingresos, la prolongación de estancia puede ser un indicador útil ya que en general refleja los gastos de personal (alrededor de un 70%), de los medicamentos administrados (10–15%) y de las pruebas diagnósticas necesarias a lo que debemos añadir los gastos derivados de la prevención de las IRAS (programas educacionales, programas de optimización de antimicrobianos, tiempo de las personas que forman y que reciben la formación, etc.). Todo ello nos permite disponer de una orientación sobre los costes asociados a las IRAS y a los MMR[106].

La OMS estableció en 2011 que la carga económica asociada a las IRAS[107] en Europa era de 16 millones de días de estancia evitable, 37.000 muertes atribuibles (y contribuir a otras 110.000), 7.000 millones de euros anuales y 4.200-13.030 euros asociados a cada episodio de infección. En los EE.UU. se atribuyen a las IRAS 99.000 muertes anuales con un coste global de más de 6.500 millones de dólares (10.000-25.000 por caso). Zimlichman et al estimaron, utilizando proyecciones del coste para toda la población que potencialmente ingresaría en hospitales de agudos de los EE.UU., que el coste anual total para las cinco IRAS mayores era de 9.800 millones de dólares. Además, estos mismos autores señalaron que, teniendo en cuenta que entre el 50 y el 75% de las IRAS son teóricamente prevenibles, el ahorro potencial sería de cerca de 5.500 millones de dólares al año[108].

Estos y otros datos similares son lo suficientemente ilustrativos como para entender que es necesario investigar y desarrollar con urgencia nuevos antibióticos, disponer de sistemas de vigilancia, prevención y control de infecciones efectivos, así como contar con programas de optimización de antimicrobianos para dar respuesta consistente a esta emergencia sanitaria y minimizar el impacto de las infecciones evitables en el mundo[65,66,73]. Evidentemente, estos sistemas de vigilancia, prevención y control, requieren inversión económica y dotación de recursos humanos y materiales (aunque estos costes deberían recibir la consideración de 'inversión', ya que lo realmente insostenible e ineficiente son IRAS y los MMR[109]).

En este sentido, quizá la medida que recibe tradicionalmente menos atención por parte de los organismos financiadores es la relacionada con la vigilancia, aun cuando la OMS la considera prioritaria. Disponer de sistemas de información sólidos que permitan establecer una vigilancia estable sobre los MMR, y que sean capaces de generar alertas de forma precoz, permiten prevenir la transmisión de cepas emergentes y adecuar el uso de tratamientos empíricos a la situación real existente a nivel internacional, nacional y finalmente en el ámbito local, a nivel hospitalario.

Existen numerosas publicaciones sobre los costes asociados a la infección por MMR. En España, se pueden destacar dos monografías editadas por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad: una de ellas sobre los costes de la "no seguridad del paciente" y otra sobre los costes asociados a las infecciones. En ambas se hace una revisión exhaustiva de la literatura científica respecto a los costes de los eventos adversos evitables, que evidentemente consideraron enormes[110,111].

Allué et al, en un estudio especialmente revelador, analizaron el impacto económico de los eventos adversos en los hospitales españoles a partir del Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD). Según sus hallazgos, de los 245.320 episodios registrados aproximadamente el 6,8% de los sufrieron un evento adverso y un coste de 212.501.255 euros (un 16,2% del coste total). Al ajustar los eventos adversos por el Grupo Relacionado por el Diagnóstico (GRD) se estimó que el coste se incrementaba aproximadamente 5.000-12.000 euros[286].

En Francia, un país con características epidemiológicas y asistenciales bastante parecidas a España, Birgand et al determinaron que el coste asociado a los brotes por MMR y a los

aislamientos de pacientes fue de 4.443 euros si este se sospecha antes de 48 horas tras el ingreso y de 11.445 euros si se identifica pasadas 48 horas[112].

Muchos investigadores se centran en analizar el impacto concreto de diferentes acciones en los costes. Así, por ejemplo, algunos estudios analizan el coste-beneficio que supone introducir un especialista en infecciones que oriente y monitorice el buen uso de los antimicrobianos que se deben utilizar[113]. Otros tratan de abordar el impacto del cumplimiento de la higiene de manos sobre la reducción de infección y el coste[114]. Pero, en general, el ahorro de costes es una constante en los estudios consultados, sea cual sea la acción ejecutada[115]; por lo que parece bastante claro que, si en la práctica no se consiguen reducir los costes, es por la falta de inversión decidida en las intervenciones preventivas que han demostrado incrementar la seguridad de los pacientes de manera costo-efectiva[108,116].

Por último, es importante señalar que también se considera imprescindible realizar intervenciones de prevención de la infección en los centros socio-sanitarios al menos por dos razones. La primera y más evidente tiene relación con la posibilidad de ayudar a su viabilidad económica, ya que la previsión de crecimiento de la población de estos centros es de 1,5 millones a 5,3 millones de personas en prácticamente una década[117]. Y la segunda y que tiene que ver con la difusión de los MMR, ya que previniendo las infecciones en estos centros también se previene en el medio hospitalario, en el que las consecuencias económicas y para la salud son mayores.

1.3 LOS MICROORGANISMOS MULTIRRESISTENTES EN EL ÁMBITO HOSPITALARIO.

1.3.1 LA VIGILANCIA DE LOS MICROORGANISMOS MULTIRRESISTENTES.

1.3.1.1 ENFERMEDADES DE DECLARACIÓN OBLIGATORIA. EL SISTEMA DE INFORMACIÓN MICROBIOLÓGICA.

El objeto último de los sistemas de vigilancia epidemiológica es proporcionar información relevante para el control de las enfermedades transmisibles. Por tanto, la utilidad de la vigilancia viene determinada por la correlación entre la información y la acción. Además, es posible afirmar que España dispone de un sólido sistema de vigilancia epidemiológica, que facilita conocer las tasas de partida, los problemas actuales, los datos acumulados y las tendencias. Para ello, la actividad de vigilancia deberá estar presente en los distintos niveles del sistema de atención sanitaria y ser coherente con la estructura del sistema sanitario.

La vigilancia de enfermedades transmisibles en España está legislada fundamentalmente mediante el Real Decreto 2210/1995 por el que se creó la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE)[118]. Las Decisiones de la UE y el Reglamento Sanitario Internacional de la OMS se sumaron más adelante como marco normativo[119]. Especialmente importante en el contexto europeo es el Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades, ya que es el organismo responsable de la vigilancia de enfermedades transmisibles en la Unión Europea[120]. El Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad es el encargado de coordinar las acciones e intercambios de información acerca de la vigilancia epidemiológica tanto a nivel nacional como en el ámbito de la UE, OMS y demás organismos internacionales.

En España, las funciones de coordinación del sistema de vigilancia se realizan desde el Centro Coordinador de Alertas y Emergencias Sanitarias (CCAES), en colaboración el Centro Nacional de Epidemiología y el Instituto de Salud Carlos III. El CCAES es responsable de la monitorización continuada de riesgos potenciales para la salud humana y evaluación de su posible impacto en la salud pública a nivel nacional. Además, es el encargado de integrar, registrar y evaluar información de diversas fuentes y realizar un análisis de riesgos para

facilitar la toma de decisiones coordinada de los responsables de la respuesta, a nivel nacional e internacional.

A nivel internacional, el CCAES ejerce de enlace con la OMS, así como de punto focal del sistema de alerta precoz y respuesta de la UE (*Early Warning Response System)*. Ambos sistemas requieren un punto de contacto permanente, las 24 horas, 7 días a la semana[121]. A nivel nacional, el CCAES coordina y mantiene el Sistema Nacional de Alerta Precoz y Respuesta Rápida, que está formado por una red de centros de enlace autonómicos que permite la comunicación permanente y rápida de situaciones de riesgo con el propósito de mejorar la oportunidad y coordinar la respuesta de ámbito nacional o internacional. Por último, el nivel autonómico será, en la mayor parte de las ocasiones, el afectado por la cercanía del caso o brote y el responsable de llevar a cabo las medidas de control, pero en algunas ocasiones se precisa la intervención o coordinación de las autoridades nacionales o internacionales.

La principal fuente de información de que dispone el CCAES es la RENAVE, que a su vez articula la vigilancia integrando la notificación y la investigación epidemiológica de casos de enfermedades transmisibles, de brotes o de microorganismos[122]. Tanto el CCAES como la RENAVE han incorporado al sistema de vigilancia las actuaciones derivadas de la normativa de aplicación:

- En 2013, la Decisión 1082/2013/UE del Parlamento Europeo y del Consejo sobre las amenazas transfronterizas graves para la salud, en la que se trató la adaptación a los cambios observados en el patrón epidemiológico de las enfermedades transmisibles a nivel internacional teniendo en cuenta la información científica disponible.
- En 2015 se publica la Orden SSI/445/2015 por la que se modificaron los anexos I, II y III del Real Decreto 2210/1995 (creación de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica) relativos a la lista de enfermedades de declaración obligatoria (EDO), modalidades de declaración y enfermedades endémicas de ámbito regional.

Por otra parte, también formando parte del sistema de vigilancia epidemiológica y como sistema básico al servicio de la RENAVE, España dispone del Sistema de Información Microbiológica (SIM), que fue definido por el mencionado Real Decreto 2210/1995 como un sistema básico de la RENAVE. Los objetivos principales del SIM son:

- Contribuir al conocimiento de la patología infecciosa incidente en nuestro medio identificando los diferentes agentes etiológicos.
- Conocer sus principales características de presentación.
- Detectar cambios en los patrones de presentación.

Para ello, el SIM recoge información detallada sobre patología infecciosa confirmada por laboratorio y con criterios diagnósticos de infección reciente. Los criterios para la notificación son el conjunto de características microbiológicas por las cuales se define un caso de infección reciente para cada uno de los microorganismos vigilados[123]. Los criterios de notificación de los microorganismos a vigilar por el SIM han quedado establecidos de acuerdo a los utilizados por la red de vigilancia de la UE (Decisión 1082/2013/EU del Parlamento Europeo y del Consejo).

Los microorganismos que se vigilan son seleccionados de acuerdo a los siguientes criterios:

- Microorganismos que provocan, o pueden provocar una morbi-mortalidad elevada en España.
- Microorganismos cuya vigilancia permita alertar de amenazas para la salud pública.
- Microorganismos que producen enfermedades graves y poco comunes que sólo serían detectadas al agregar la información de todo el sistema y ampliar el área geográfica de análisis.
- Microorganismos que producen enfermedades para las que existen medidas preventivas eficaces y con las que se obtienen beneficios para la protección de la salud de la población.

La razón de ser del SIM es la recogida de datos sobre las enfermedades infecciosas confirmados por los laboratorios de microbiología. Estos datos deben permitir detectar la circulación de los diferentes patógenos, sus características y sus patrones de presentación; caracterizar brotes epidémicos; identificar nuevos agentes y patologías emergentes y someter a vigilancia otros aspectos, como las RAM.

La otra cara de la moneda es que, aun disponiendo de una excelente red de laboratorios de microbiología en el territorio nacional, no todos disponen de las herramientas para la realización de diagnóstico molecular por lo que la identificación en origen puede no ser la

adecuada, como consecuencia el informe de datos tampoco lo será y la alerta ante un gen de resistencia nuevo no se realizará de forma precoz tal como se recomienda.

1.3.1.2 SISTEMA NACIONAL DE VIGILANCIA, PREVENCIÓN Y CONTROL DE LAS INFECCIONES RELACIONADAS CON LA ASISTENCIA SANITARIA.

En España, sólo Galicia, Valencia, Madrid y Cataluña tienen incluidas de forma rutinaria las IRAS dentro del sistema de vigilancia epidemiológica. Otras Comunidades Autónomas (CC.AA.), como Asturias, las tiene incluidas como EDO desde hace algunos años, pero no han desarrollado los protocolos correspondientes, por lo que no se ha hecho efectiva la declaración por los hospitales. En cualquier caso, los protocolos de registro y de notificación no son homogéneos, puesto que no ha existido una definición de caso única, y en el mejor de los casos se dispone de un registro de MMR aislados en muestras clínicas incorporados al SIM o a sistemas de declaración propios de cada Comunidad Autónoma, salvo la Comunidad Valenciana, que sí tiene vinculado el aislado en las muestras microbiológicas con las medidas de control instauradas desde los servicios de Medicina Preventiva y Salud Pública.

Con respecto al control específico de los MMR, la situación es parecida. Sólo algunas CC.AA. han elaborado en los últimos años planes de actuación concretos frente a alguna amenaza, como el caso de Madrid o Extremadura frente a las enterobacterias productoras de carbapenemasas[124,125].

No obstante, este no es problema que afecta sólo a España. Las propias guías europeas difieren unas de otras en las medidas de control a implementar ante la existencia de MMR. Así, un estudio reciente y cercano a la diseminación explosiva en Europa de los MMR *Gram*-negativos, presentaba grandes discrepancias en la identificación de los casos y en las medidas de control a instaurar. En Alemania, por ejemplo, clasificaban a los pacientes en alto riego o bajo riesgo, aplicando a los primeros habitación individual y al resto precauciones estándar, pero en ambos casos no se prescribía aislamiento de contacto. Por el contrario en Holanda, se identificaba fenotípicamente o incluso genotípicamente al MMR y si es productor de ESBL o KPC, se indica habitación individual y aislamiento de contacto en todos los casos[126].

En el mismo sentido, Otter et al informaron cómo las diferentes guías europeas presentan diferencias en las medidas de control a aplicar en el caso de Gram-negativos MMR, tanto en brotes como rutinarias para todos los pacientes en aislamiento[127]. Por lo tanto, la impresión es clara: si a nivel científico o teórico no parecen estar claras las variables importantes de control, difícilmente se podrá establecer una vigilancia que arroje resultados comparables.

La necesidad de homogeneizar y establecer protocolos para la vigilancia de las IRAS y MMR se lleva trabajando en el seno de la Comisión de Salud Pública del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad desde hace algunos años y se han determinado con precisión los escollos más importantes, entre los que destacan los sistemas informáticos independientes de cada Comunidad Autónoma, con poca capacidad de comunicación entre sí.

En los últimos años, el sistema de vigilancia de las IRAS en España ha recibido un importante impulso. Por un lado, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios elaboró un plan estratégico y de acción para reducir el riesgo de selección y diseminación de las RAM[101]. Y, por otro lado, el trabajo coordinado del CCAES y RENAVE dio como fruto el Documento Marco del Sistema Nacional de Vigilancia de IRAS, vigente actualmente[128]. Con este documento, se pretendió establecer las bases para desarrollar de un sistema de vigilancia con información homogénea y sistemática, recogida mediante una metodología estandarizada que permita conocer y comparar la incidencia y la prevalencia de las IRAS y, así, promover su prevención y control. Entre los objetivos específicos del sistema están:

a) Conocer la prevalencia e incidencia de las IRAS, sus factores de riesgo y los patógenos causantes de las infecciones.

b) Recoger información que permita obtener unos indicadores homogéneos de IRAS entre los centros que participen para facilitar así la comparabilidad entre ellos.

c) Reforzar la detección, notificación, investigación y control de los brotes de IRAS.

d) Facilitar estudios de intervención y la evaluación del impacto de las medidas preventivas.

e) Participar en el sistema de vigilancia europeo coordinado por el centro para la prevención y control de enfermedades (ECDC) con los resultados de la vigilancia nacional.

Desde su concepción, se pensó que el Sistema Nacional de Vigilancia de las IRAS debería estar integrado en la RENAVE y coordinado desde la Comisión de Salud Pública. Las unidades responsables del Sistema de Vigilancia de IRAS en las CC.AA. tendrían que recibir los recursos necesarios para el desarrollo de esta función.

El Sistema Nacional de Vigilancia de IRAS, comprende en el momento actual, los siguientes protocolos:

- Protocolo de vigilancia y control de MMR o de especial relevancia clínico-epidemiológica (Protocolo-MMR)[103].
- Protocolo de vigilancia de brotes de IRAS (Protocolo-BROTES)[129].
- Protocolo de vigilancia y control de las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria en unidades de cuidados intensivos (Protocolo UCIs)[130].
- Protocolo de vigilancia y control de la infección de localización quirúrgica (Protocolo-ILQ)[131].

Es esperable que estas recientes guías cambien la situación en la que aparecía España en el año 2011 en los resultados del proyecto PROHIBIT de la UE (‘*Prevention of Hospital Infections by Intervention and Training*’) que analizó la existencia de guías y prácticas nacionales para la prevención de infección en Europa, en particular relacionadas con la prevención de infección del sitio quirúrgico, neumonía asociada a ventilación mecánica, infección relacionada con catéter urinario y catéter venoso central e infección asociada a *Clostridium difficile*[132]. Como se puede observar en la Figura que se muestra a continuación, la situación de España (sin guías) contrasta con la de otros países de nuestro entorno, como Francia, Italia o el Reino Unido (cinco guías).

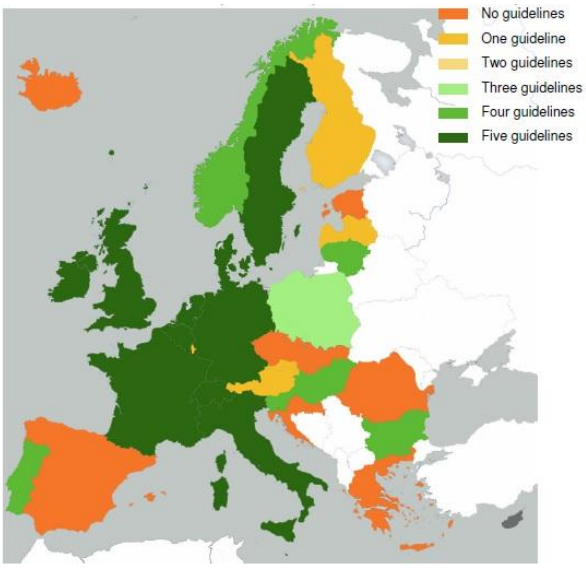


Figura 15: Guías nacionales en Europa según país.
(Imagen tomada de Martin et al[132]).

Un Sistema Nacional de Vigilancia así concebido, con una red de laboratorios de apoyo para el control de las RAM y la identificación precoz de la multirresistencia, debería cambiar el panorama en España y contribuir al descenso de las RAM a medio o largo plazo. Lo esperable en el corto plazo es que los MMR aumenten, dado que si se busca y se registra, aflorará lo que ya existe pero que tradicionalmente no se detectaba. Así ha resultado en otros países de nuestro entorno[133].

1.3.2 DE LA VIGILANCIA A LA INTERVENCIÓN BASADA EN EL CONTROL.

1.3.2.1 LOS PROGRAMAS DE CONTROL DE RESISTENCIA ANTIBIÓTICA. PROGRAMAS DE OPTIMIZACIÓN DE ANTIMICROBIANOS.

Como se señaló en el punto anterior, indudablemente el objeto de un buen sistema de vigilancia epidemiológica es proporcionar información relevante para la acción. Dado que numerosas publicaciones científicas avalan la urgencia de indicar y utilizar los antibióticos de un modo juicioso, una de las acciones considerada como un pilar de la contención es utilizar de forma adecuada los antibióticos existentes en la medicina humana y veterinaria, así como hacer un uso racional de cualquier nuevo antibiótico que se desarrolle en el futuro.

La mayoría de expertos y organismos de todo el mundo avalan esta acción. El Comité Asesor para el Control de Infección de los EE.UU. calificó la necesidad de implantar programas de vigilancia del buen uso de antibióticos en los hospitales como de responsabilidad grave para todas las instituciones así como para los prescriptores[134]. Otros autores urgen al diseño de estrategias de uso de antibióticos empíricos y destacan que los programas de uso apropiado de administración antimicrobiana tienen un papel muy importante en la evaluación continua de las resistencias en cada institución, dado que las RAM varían de un centro a otro. La selección, dosificación, vía de administración y duración de la terapia son aspectos que un equipo multidisciplinar de control antibiótico pueden conseguir mejorar en la mayoría de los prescriptores[135].

En todo caso, es importante señalar que se debe ser particularmente cuidadoso cuando se asocia la adquisición de una determinada RAM al uso antibiótico, dado que la multirresistencia es esencialmente multifactorial[136]. Aunque otros autores, sin embargo, son taxativos y sí relacionan directamente el consumo de antibióticos con una determinada adquisición de resistencias, como en el caso de rápida disminución de la sensibilidad a carbapenémicos en una cepa de *Klebsiella pneumoniae* durante terapia con meropenem o la influencia de los antibióticos sobre *SARM*[137,138].

Sea como sea, lo que sí parece evidente es que asegurar mediante estos programas el buen uso de la antibioterapia empírica ha demostrado eficiencia[136].

Actualmente, en España las buenas prácticas de uso de antibióticos se consideran tan críticas que ellas solas componen una de las principales líneas del Plan Estratégico y de Acción para reducir el riesgo de selección y diseminación de resistencias a los antibióticos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, que ya fue citado previamente[101]. En concreto el plan hace referencia a la necesidad de diseñar y difundir herramientas para la promoción de las buenas prácticas de uso de antibióticos y contempla dos acciones en el ámbito de la salud humana:

- Acción II.2.1. Puesta en marcha de programas de promoción de uso prudente de antibióticos.
- Acción II.2.2. Implementación de pautas de utilización específicas en la comunidad.

Existen áreas en las que urge aún más la aplicación de estos programas de buen uso de los antimicrobianos. Una de ellas la constituyen los centros de larga estancia, ya que se ha

descrito que el 40% de los antibióticos prescritos en ellos probablemente no cumplen los criterios de indicación y serían, por tanto, evitables. En residencias de personas mayores, se utilizan, por ejemplo, en bacteriurias asintomáticas o se alarga su uso más de lo necesario de forma injustificada. Nuevamente surge la necesidad de poner bajo el foco de atención a estos centros asistenciales, por la elevada probabilidad de ser asiento de MMR, en esta ocasión potencialmente asociada al mal uso de los antibióticos[139].

En este sentido, Friedman ha destacado la necesidad de corresponsabilidad y de abordaje integral en la implementación de estos programas en todos los frentes: hospitales, centros de crónicos o larga estancia y atención primaria[140]. Estas advertencias son particularmente importantes en España, porque este país combina un acusado envejecimiento poblacional con una gran red de centros asistenciales o residenciales de larga estancia para personas mayores y una atención primaria muy desarrollada.

Los programas para utilizar de forma adecuada los antibióticos se aplican con éxito en todas partes del mundo. Concretamente en España, se conocen como programas de optimización de antimicrobianos, pero sea cual sea su denominación las estrategias implementadas y los resultados suelen ser los mismos. En Arabia Saudí, por ejemplo, un programa que incorporó la revisión de los antibióticos dispensados y la utilización de un listado de antibióticos de uso restringido, consiguió una reducción de dispensación del 67% y de las prescripciones del 75%, sin aumentar la tasa de mortalidad y con descenso de todos los microorganismos, aunque sólo resultó significativo para *Acinetobacter baumannii*. En este estudio demostraron, además, un ahorro mensual medio de hasta 326.000 dólares[141]. Sin embargo, es necesario señalar que el diseño y ejecución de estos programas pueden no resultar barato (en Francia un programa de seis años rondó los 500 millones de euros), pero se deben realizar análisis detallados coste-beneficio para la interpretación correcta de esta información, puesto que la reducción de costes en antibióticos supera ampliamente la inversión necesaria para reducir la prescripción[140]. La necesidad de valorar de forma adecuada estos programas ha llevado al diseño de metodologías de evaluación específica para ellos, como las que se recogen en el estudio publicado por McGregor et al en *Clinical Infectious Diseases* en 2014[142].

El uso irracional de los antimicrobianos está extendido por todo el mundo, aunque más en los países de ingresos medio-bajos. En una revisión de los programas de buen uso de los antibióticos se concluye que en estos países las intervenciones han de ser multifactoriales,

no centradas únicamente en una de las dimensiones del problema. Abordando de forma combinada medidas educativas, regulatorias, económicas y gerenciales (guías de prescripción, entrenamiento, retirada de órdenes automática, etc.) los programas tienen mayor expectativa de éxito[143]. Aunque estas recomendaciones están dirigidas concretamente a los países en desarrollo, lo cierto es que no deberían ser en absoluto desestimadas por países de altos ingresos.

España dispone de un documento de consenso que define los objetivos de los programas de optimización de antimicrobianos en términos de mejora de resultados clínicos, reducción de eventos adversos y establecimiento de recomendaciones para los centros asistenciales. Las principales recomendaciones son: formar un equipo multidisciplinar para el manejo de los antibióticos en el centro, apoyo expreso del programa por la dirección de los centros y que el programa forme parte de la política institucional. Además, deben incluir objetivos específicos y resultados medibles, y en la medida de lo posible utilizar la formación además de otras medidas no impositivas de ayuda a la prescripción[144]. Una de las iniciativas que podría ser más costo-efectiva es utilizar el antibiograma interpretado, de forma que, mediante el informe de sensibilidad, se dirige de forma indirecta al clínico prescriptor[145]. En todo caso, poner restricciones para determinados antibióticos, que puede considerarse una medida impositiva, está presente en muchos de estos programas y puede tener efectos positivos. Un ejemplo paradigmático fue la drástica reducción de *Clostridium difficile* adquirido en el hospital y la influencia indirecta sobre el *SARM* y la *Escherichia coli* productora de ESBL limitando el uso de ciprofloxacino y ceftriaxona en el Reino Unido[146].

1.3.2.2 EL CONTROL DE LA TRANSMISIÓN DE LOS MICROORGANISMOS MULTIRRESISTENTES. EL AISLAMIENTO DE PACIENTES.

Como ya fue citado en puntos anteriores, desde hace siglos la conducta de evitar a los enfermos, abandonar y/o acordonar los lugares era práctica habitual cuando se sospechaba una enfermedad contagiosa. Afortunadamente, en la actualidad, es posible determinar en la mayor parte de las ocasiones el agente causal, los mecanismos de transmisión, el periodo de incubación y de transmisibilidad, lo cual permite utilizar las medidas adecuadas en cada caso.

En los últimos años, el marco de referencia en el manejo y gestión intrahospitalaria de los pacientes con MMR a los que se les debía aplicar medidas de control para evitar su diseminación ha venido determinado por tres documentos publicados por el Centro para el Control y la Prevención de enfermedades (CDC).

- 2006: Management of Multidrug-Resistant Organisms in Healthcare Settings[147].
- 2007: Guideline for Isolation Precautions: Preventing Transmission of Infectious Agents in Healthcare Settings[148].
- 2008: Guideline for Disinfection and Sterilization in Healthcare Facilities, 2008[149].

Estos documentos se complementaron posteriormente por guías específicas para la gestión de enterobacterias productoras de carbapenemasas y para el virus ébola[150,151].

En esencia, para la gestión hospitalaria de las personas con MMR, estos documentos distinguen entre las 'precauciones estándar' y las 'precauciones específicas basadas en la transmisión'. Las primeras se deben aplicar a todos los pacientes y vinieron a sintetizar en una única categoría las que hasta 1996 se denominaban universales (reducción del riesgo de transmisión de patógenos sanguíneos) y de aislamiento de sustancias corporales (reducción del riesgo de transmisión de otros fluidos corporales). Las segundas se aplican según el mecanismo de transmisión del agente que establece tres categorías: aislamiento aéreo, de contacto y por gotas. Estas categorías pueden aplicarse aisladas o combinadas, pero siempre son adicionales a las 'precauciones estándar'.

Las medidas de aislamiento no son sencillas de implementar de una forma adecuada, ni tan si quiera de evaluar. Cohen et al, en una revisión sistemática sobre la efectividad de las medidas de aislamiento para la disminución de MMR, constataron que de los estudios revisados, sólo en uno hubo una disminución de los *SARM*[152]. Un mensaje similar se desprende de la revisión de López-Alcalde sobre el uso de guantes, batas y mascarillas para la reducción de transmisión de *SARM*, ya que los autores encontraron que hasta la fecha no había estudios rigurosos que demostraran su impacto positivo, lo cual no *significa 'sensu stricto'* que no exista efectividad, sólo que no está de momento demostrada en estudios metodológicamente robustos[153]. Otros estudios bien diseñados tampoco encuentran reducción en la transmisión de *SARM*, incluso incluyendo en la estrategia el test de diagnóstico rápido para este MMR[154]. Sin embargo, otras publicaciones sí identifican una disminución en la transmisión en el contexto de brotes de MMR combinando estrategias

de higiene de manos, aislamiento de contacto y disminución de utilización de antimicrobianos[155].

En cualquier caso, el debate parece razonable y lejos de haberse cerrado. En un interesante artículo, Sprague et al[156] se cuestionan si vale la pena la realización de los aislamientos haciendo uso de los argumentos referidos a la supuesta falta de eficacia y a los riesgos que se asumen al aplicarlos. Otros artículos se plantean incluso consideraciones éticas en relación a los aislamientos, algunas complejas de llevar a cabo como no identificar al paciente aislado[157]. Además, el aislamiento de los pacientes se puede considerar, en cierta medida, un fracaso de las medidas preventivas. El aislamiento es una medida de contención de un evento adverso ya presente en el paciente para evitar que se disemine a otro, por lo que, desde esta óptica, puede ser observado como una medida tardía.

Existen numerosos artículos en los que se constata la colonización del entorno por los MMR. Por ello, las medidas de control no son sencillas: los MMR pueden estar en el paciente, en los objetos inanimados, en las superficies, puede existir auto-contaminación, la contaminación recíproca paciente-profesionales o de paciente-visitas, etc. Todo esto dibuja una realidad que conduce a un planteamiento de medidas de prevención y control multifactoriales, abordando:

- Rigurosos y exhaustivos programas de limpieza del entorno medioambiental del paciente, incluyendo monitorización de la limpieza[158-160].
- Estrategias de adherencia a los cinco momentos de la OMS[161].
- Estrategia de aislamiento, con cumplimiento del aislamiento prescrito por todos los profesionales y visitas[162].
- Estrategias de descolonización del paciente, individualizando cada caso[163].
- Estrategias combinadas (limpieza y desinfección, higiene de manos, control de uso de antimicrobianos, etc.)[160,164,165].

De todo lo expuesto debe deducirse que el aislamiento es una medida imprescindible en el control de brotes, pero es más cuestionada como medida rutinaria (independientemente de que se implemente por parte de las instituciones). Los microorganismos están presentes en el paciente algunos días antes de su diagnóstico y en ese momento no se ha aplicado

ninguna medida de específica de control. De ahí la importancia de las 'precauciones estándar' como verdaderas medidas preventivas aplicadas a todos los pacientes y de los proyectos de intervención basados en '*bundles*' aplicados de forma universal.

1.3.3 DE LA VIGILANCIA y EL CONTROL, A LAS MEDIDAS PREVENTIVAS. PROGRAMAS 'Zero'.

En un ejercicio de autocrítica es necesario reconocer que este problema, al no haber recabado el compromiso político y de acción que hubiera requerido, ha llegado demasiado lejos. A pesar de que esta afirmación puede oscurecer la realidad de los esfuerzos realizados y que puede constituir una simplificación del estado de la cuestión, lo cierto es que se ha avanzado de forma mucho más lenta de lo que hubiera sido deseable, ya que se vienen reiterando similares alertas en las publicaciones de los años 90[166] y parecidas directrices desde los organismos internacionales en 2001 y 2015, refrendadas en 2016[21,69,72,167].Se han conseguido mejoras en los sistemas de vigilancia, pero los planes de acción implantados -prácticos y reales- están aún en sus inicios en la mayor parte de los países, como se ha podido ver en puntos anteriores.

Es evidente que se debe trabajar en todas la líneas que atacan el origen, el aumento y la diseminación de las RAM, pero quizá una de las medidas clave es realizar las prácticas asistenciales de tal manera que no sea necesario el tratamiento adicional evitable derivado de la multirresistencia. Si la persona no desarrolla la multirresistencia (porque mediante un programa de optimización de antimicrobianos se ha seleccionado adecuadamente el antibiótico y la dosis) y además se manejan los dispositivos invasivos del paciente y el entorno hospitalario de la forma más segura posible (mediante paquetes de medidas que garanticen buenas prácticas) estaremos pasando a una verdadera intervención preventiva, en lugar de tardía, como consideramos a los aislamientos.

En este sentido, son verdaderos programas preventivos, los proyectos que se han denominado 'Zero' en España, y que son similares a los desarrollados en otros muchos bajo otras denominaciones. Estos son: Bacteriemia *Zero*, Neumonía *Zero*, Resistencia *Zero*, Infección del tracto urinario Zero, Infección Quirúrgica *Zero* y Flebitis *Zero*. Estos programas, están basados en *'bundles'* y señalan hacia dónde se debe trabajar y la implicación necesaria para conseguir entornos seguros para el paciente y los profesionales.

El *Institute for Healthcare Improvement* (IHI) desarrolló en 2001 el concepto de *'bundle'* como un set o pequeño paquete de medidas de intervención basadas en evidencia científica que, aplicadas conjuntamente sobre un grupo definido de pacientes, conseguirían unos resultados que superaban lo esperado y lo que se lograría con cada medida por separado[168].

Desde 2016, la OMS recomienda trabajar con *'bundles'* bien diseñados, basados en evidencia y adaptados al entorno local de cada región y hospital, y considerarlos un componente nuclear para la prevención y control de IRAS en los dispositivos asistenciales de agudos[77]. Pero el trabajo con '*bundles*' para la prevención de IRAS, y en concreto para la prevención y el control de MMR, ya había sido incorporado por algunos autores previamente a este consejo. Estos autores detallan las estrategias a seguir en la prevención de enterobacterias multirresistentes: detección precoz de portadores asintomáticos en brotes, precauciones estándar (destacando los cinco momentos para la higiene de manos de la OMS y el uso de guantes y bata para el contacto con los pacientes), aislamiento por cohortes ante la sospecha y en particular a los pacientes portadores de sonda urinaria, con diarrea, etc., incrementar el objetivo de la limpieza de las zonas que más se tocan y considerar descontaminación de superficies después de limpieza, y controlar el consumo antibiótico en el hospital y a nivel comunitario[73,169,170].

En España, una de estas iniciativas basadas en '*bundles*' para minimizar las RAM y disminuir la transmisión de los MMR es el proyecto denominado 'Resistencia *Zero*'[171], que fue coordinado por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad y liderado por la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias.

El paquete de medidas de este proyecto incluyó 10 medidas concretas, entre las que destacan:

- Identificar un médico intensivista como responsable del control de antibióticos
- Administrar antibioterapia empírica activa frente a MMR solo en infecciones acompañadas de sepsis grave de acuerdo con la epidemiología local.
- Al ingreso de un paciente en la Unidad de Cuidados Intensivos, cumplimentar el 'listado de verificación de riesgo' para identificar posibles portadores de MMR. Si es positiva, iniciar 'precauciones de contacto' y realizar cultivos.
- Controlar el cumplimiento de la 'precauciones estándar' y 'de contacto'.

1.4 FACTORES MODULADORES DE LA APARICIÓN y PERSISTENCIA DE LOS MICROORGANISMOS MULTIRRESISTENTES.

1.4.1 LA SEGURIDAD DE LOS PACIENTES y LOS MICROORGANISMOS MULTIRRESISTENTES

Cualquier paciente que ingresa en un hospital tiene la posibilidad de adquirir un MMR que no portaba al ingreso. Sólo desde esta perspectiva la relación entre los MMR y la seguridad del paciente es ya incuestionable. Pero hay más. Ya a finales de los años 90 se publicó en *The Lancet* la diferencia en la atención de los pacientes aislados frente a los que no lo estaban: los médicos entraban la mitad de veces en las habitaciones de pacientes en aislamiento y, sin embargo, la adherencia a la higiene de manos casi se triplica en los pacientes aislados frente a los no aislados[172,173]. Además, los pacientes también perciben mayor número de problemas en relación con sus cuidados, con deficiente coordinación y poco respeto por sus preferencias. Estos pacientes también parecen sufrir con mayor frecuencia episodios de depresión, que se han descrito como un 40% más prevalente entre los pacientes en aislamiento[174-178].

En el año 2009 y 2010 se publicaron dos revisiones sobre esta cuestión. Las conclusiones de ambas revisiones son distintas. Mientras que la revisión de Morgan et al alerta sobre los eventos adversos asociados a los aislamientos, en particular depresión y ansiedad, la revisión realizada por Abad et al advirtió que se necesitaban estudios más amplios, aunque reconoce la necesidad de intervenciones educativas para mitigar los efectos psicológicos del aislamiento[179,180].

Otro de los aspectos relevantes y sobre el que se han publicado numerosos artículos es la consideración de los MMR como eventos adversos en sí mismos y las consideraciones éticas que podrían derivarse del aislamiento. Aunque en general se acepta que no es necesario el consentimiento del paciente para aplicar las medidas de control de infección, sí se debería informar claramente al paciente del porqué de estas medidas[157,181].

En cualquier caso, los eventos adversos relacionados con infección nosocomial están descritos en numerosos estudios tanto a nivel nacional como internacional. En España, el Estudio Nacional de Eventos Adversos (ENEAS) atribuyó una prevalencia del 25,3% a los eventos adversos relacionados con infección hospitalaria, de los cuales el 56,6% hubieran sido evitables[111,182].

1.4.2 CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES VULNERABLES

Los factores de riesgo asociados a la colonización/infección por MMR son distintos en función del microorganismo, si bien hay algunos pacientes característicamente más vulnerables: aquellos con hospitalizaciones previas y recientes, que reciban medicación intravenosa o cuidados especiales de enfermería, como cura de heridas, pacientes en diálisis y pacientes institucionalizados[183]. Además de estas características, están bien descritos otros factores de riesgo comunes para todos los MMR, como el hecho de haber estado colonizado o infectado por un MMR previamente, haber recibido antibioterapia en un momento cercano a la adquisición del MMR y haber precisado ventilación mecánica[184].

Algunos MMR tienen además características que hacen más susceptibles a determinados pacientes. Así, las enterobacterias productoras de carbapenemasas y ß-lactamasas de espectro extendido tienen su reservorio en el tracto gastrointestinal del ser humano y de los animales, así como en el agua. Para estas, la población en riesgo la constituyen las personas que requieren hospitalización y los viajeros a áreas con prevalencia elevada. Los factores de riesgo asociados a la adquisición de estos MMR[185] son estancias hospitalarias prolongadas, utilización de antibióticos previamente (cefalosporinas de 3ª generación), catéteres intravenosos, ventilación mecánica, presencia de heridas[186], hemocultivos positivos, cirugía previa, trasplantados[187], portadores de catéter biliar y hospitalización previa en India para NDM y en el medio oriente para OXA-48[183].

Acinetobacter baumannii tiene su reservorio habitual en el tracto gastrointestinal, respiratorio y en zonas húmedas de la piel. Puede sobrevivir largos periodos de tiempo en superficies secas por la producción de biopelículas que favorece esta supervivencia. La población a riesgo está formada por los pacientes de UCI, de unidades de quemados y es extremadamente raro que aparezcan infecciones adquiridas en la comunidad. Los factores de riesgo para adquisición de *Acinetobacter baumannii* se consideran el politraumatismo, las heridas por armas de fuego, grandes quemados, estancia prolongada en UCI o en unidades con elevada prevalencia de este MMR, ventilación mecánica, catéteres permanentes, tubos de drenaje y proximidad con otros pacientes colonizados/infectados[183].

Por su parte, *Pseudomonas aeruginosa* se encuentra en multitud de reservorios medioambientales. Coloniza el tracto gastrointestinal, la mucosa nasal y faríngea, la piel

axilar y perineal. Rara vez es causa de infección adquirida en la comunidad. Sin embargo, afecta con relativa frecuencia a pacientes inmunodeprimidos, pacientes hematológicos[188,189], pacientes ingresados en UCI (más si tienen ventilación asistida) o en unidades de quemados[190] y pacientes con fibrosis quística. La antibioterapia previa y las comorbilidades son otros factores de riesgo para adquirir *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente.

SARM está muy distribuido en el ámbito comunitario dado que un elevado porcentaje de la población es portadora nasal. El 1,8% de la población general es portadora de *SARM* y los factores de riesgo asociados con su adquisición son la hospitalización previa, ser asmático y haber sufrido algún proceso de agudización del asma, bronquitis o neumonía en el año previo y estar institucionalizado[191]. Su magnitud y trascendencia es tal, que incluso está recomendada la descolonización de los pacientes portadores de *SARM* que deban ser intervenidos de cirugía ortopédica y traumatológica[192].

En definitiva y a modo de resumen, los pacientes hospitalizados, inmunodeprimidos[193,194], con procedimientos invasivos, ingresados en la UCI y con antibioterapia de amplio espectro van a tener mayor riesgo de adquisición de un MMR durante su estancia hospitalaria.

1.4.3 FACTORES RELACIONADOS CON LA ASISTENCIA SANITARIA.

1.4.3.1 VARIABILIDAD EN LA PRÁCTICA CLÍNICA.

Los factores relacionados con la aparición o persistencia de las IRAS y los MMR están descritos desde hace años y no escapan a la variabilidad en la práctica clínica descrita en diferentes especialidades y actos médicos[195,196].

En el caso de los MMR, encontramos diferencias no sólo entre países, entre regiones o entre hospitales como ya hemos referenciado, sino también diferencias entre áreas de un mismo hospital derivadas de la presión antibiótica ejercida por los prescriptores. En un interesante trabajo realizado hace una década se demostró la variabilidad de los MMR en el ambiente según la diferente utilización antibiótica que había en las unidades incluidas en el estudio relacionándola también con la presencia de MMR en las manos del personal y en hemocultivos de los pacientes[197].

Además de la utilización de antibióticos, existen muchos otros factores que influyen en esta variabilidad. Así, el tipo de institución, la existencia de políticas y programas de control de infección, su monitorización, los programas de entrenamiento y educación, los recursos dedicados a la prevención y control marcan diferencias en los resultados. Un estudio realizado en las UCI de 250 hospitales de los EE.UU. encontró importantes diferencias entre ellas, y que los factores que predecían un mayor cumplimiento de las políticas de control de infección y de precauciones de aislamiento eran el número de profesionales encargados de control de las infecciones, las horas dedicadas a actividades de monitorización, ser un hospital universitario, pertenecer a una determinada región del país, además de la obligatoriedad de la declaración del MMR[198].

También es cierto que los resultados no siempre son comparables, porque existe otro tipo de variabilidad y es la referida a la metodología empleada y a la definición de las variables entre los diferentes organismos internacionales, por lo que se hace necesaria la búsqueda de un *'benchmark'* que permita evaluar homogéneamente cuál es la situación y la mejora respecto a los programas de control de MMR[127,199,200].

En relación a la variabilidad en el cumplimiento de las medidas de prevención de diseminación de los MMR, es llamativo comprobar cómo el tipo de procedimiento influye en

el comportamiento de los profesionales. Un estudio entre anestesistas que trató de medir el grado de cumplimiento de higiene de manos, encontró que el nivel de cumplimiento era más elevado en cirugía ortopédica y menos en cirugía pediátrica. Además, el cumplimiento del lavado de manos antes de un procedimiento fue del 5,3% y después del procedimiento del 10%, excepto para los cuidados respiratorios (incluyendo intubación y mascarilla laríngea) y tras cateterización del tracto urinario en los que la prevalencia de lavado de manos era superior (15,6% y 54,4% respectivamente)[201].

1.4.3.2. EDUCACIÓN SANITARIA. CONOCIMIENTO y ADHERENCIA A MEDIDAS PREVENTIVAS y DE CONTROL.

La adherencia a las medidas preventivas y de control es probablemente la dificultad más importante a la que se deben enfrentar todos los profesionales de los equipos hospitalarios de control de infección, incluso por encima de la escasez de recursos humanos.

En un reciente artículo sobre la situación internacional de las políticas y prácticas de prevención de infección frente a los MMR, Safdar et al constataron que un 16% de los centros asistenciales carecían de un programa formal o informal de control de uso de antibióticos y una enorme variabilidad en la mayor parte de los ítems evaluados. Además, como ya se sugirió previamente, los países de ingresos altos presentaron más probabilidad que los países de ingresos medios de tener políticas vigentes para combatir los MMR (61% frente a 39%). En este estudio, las principales barreras que se identificaron para la prevención de brotes por MMR fueron la dificultad para modificar conductas, la falta de capacitación del personal 'a pie de cama' y el control de infección inadecuado fuera de los centros asistenciales[202].

La necesidad de establecer programas de formación y entrenamiento que consigan proporcionar las herramientas necesarias a los profesionales para enfrentarse a un paciente con MMR es uno de los componentes clave, según la OMS, para prevenir y controlar infecciones y disminuir las RAM[77]. Sin embargo, los expertos reconocen la dificultad de ejecutar una estrategia formativa que repercuta en la práctica asistencial, por lo que recomiendan el diseño de programas muy participativos, empleando técnicas de entrenamiento con simulación 'a pie de cama' para reducir el riesgo de IRAS y MMR[203,204].

Estos nuevos modelos de formación son necesarios puesto que, a pesar de que existen evidencias sobre el impacto que tiene el cumplimiento de la higiene de manos en la disminución de infección, no se alcanzan cumplimientos óptimos en ninguno de los estudios (los cumplimientos oscilan entre 43,3-83% y sólo alguno supera el 90%). Las investigaciones sobre las dificultades para la realización de higiene de manos y la utilización de solución de base alcohólica se llevan describiendo varios años, con especial énfasis en cómo llevar a la práctica una medida muy sencilla y útil, pero a día de hoy sigue sin conseguir implantarse en todos los hospitales[205,206].

También existen intervenciones sencillas con buenos resultados en el descenso de infecciones que tienen que ver con la eliminación de barreras físicas para poder cumplir mejor los procedimientos, o las implementadas por numerosas organizaciones para mejorar la higiene de manos según los 5 momentos de la OMS y publicada en 2015 en una excelente revisión[207,208].

A pesar de ser probablemente la medida de prevención más estudiada, la higiene de manos no es el único ejemplo de las dificultades para el cumplimiento. El uso adecuado de guantes y su utilización cuando es necesario es también un problema importante en el entorno hospitalario por sus implicaciones en la diseminación de MMR, en particular con microorganismos como *Acinetobacter baumannii*. Los estudios demuestran gran correlación entre los microorganismos del paciente y los que aparecen en los guantes y mascarilla de los profesionales[209]. De hecho, la contaminación de los equipos de protección personal de los trabajadores es corriente, incluso después de una limpieza exhaustiva del entorno hospitalario[210].

Esto mismo se ha evidenciado también en situaciones especialmente comprometidas, como durante la retirada de equipos de protección personal y en situaciones de formación simulada de atención a pacientes con ébola[211,212].

Además, hay que contar con otro factor debilitador del cumplimiento. La adherencia a las precauciones de aislamiento puede verse afectada por lo que se ha llamado la 'fatiga del cumplimiento', que afecta especialmente a unidades donde se ha incrementado notablemente el número de aislamientos. Por esta razón, es imprescindible integrar lo más posible los dos pilares básicos en el control de la transmisión cruzada: la higiene de manos y las medidas de aislamiento[213-215].

Establecer planes de formación no siempre es fácil; requiere tiempo, recursos económicos y en ocasiones entender y gestionar las barreras de opinión, de conocimiento, creencias y actitudes de los profesionales[178,216,217]. Quizá la principal premisa sea disponer de recursos adecuados. Las recomendaciones actuales indican que se necesita una enfermera especialista en el control de infección (en hospitales de agudos) por cada 100 camas y debemos analizar cómo de lejos se está de esta meta, cuando se evalúa el cumplimiento y los resultados referidos a las IRAS[204].

1.4.3.3 DISPOSITIVOS INVASIVOS

Dentro de los factores de riesgo extrínsecos al paciente, es conocida la relación entre el uso de dispositivos invasivos y la colonización/infección por microorganismos. La presencia de catéteres venosos centrales, la ventilación mecánica no invasiva, el sondaje urinario y la infección del sitio quirúrgico constituyen los factores de riesgo extrínsecos clásicamente considerados como 'dianas' para la prevención de IRAS[218,219].

Existen numerosos estudios que monitorizan la infección asociada a estos factores. En España, son fundamentales el EPINE y el ENVIN, y a nivel de la UE los datos del ECDC[105,220]. Según los últimos datos publicados, el 19,6% de las IRAS fueron infecciones del sitio quirúrgico, el 19% infecciones del tracto urinario, el 10,7% bacteriemias y el 7,7% de infecciones gastrointestinales (el 48% de ellas causadas por *Clostridium difficile*). Los microorganismos aislados con más frecuencia resultaron *Escherichia coli* (15,9%), *Staphylococcus aureus* (12,3%), *Enterococcus species* (9,6%), *Pseudomonas aeruginosa* (8,9%), *Klebsiella species* (8,7%), *Staphylococcus coagulase-negativo* (7,5%), *Cándida species* (6,1%), *Clostridium difficile* (5,4%), *Enterobacter species* (4,2%), *Proteus species* (3,8%) y *Acinetobacter species* (3,6%)[221].

Otros datos interesantes referidos a los MMR en los EE.UU[84]. según los principales dispositivos invasivos se reflejan en la siguiente tabla.

Tabla 1: Tasas de resistencia según el dispositivo y el tipo de resistencia en los EE.UU.
(Adaptada de Kaye y Pogue[84]).

MMR y RAM	Tasa de resistencia (%)			
	Catéter central	Catéter periférico	Ventilador mecánico	Sitio quirúrgico
Klebsiella pneumoniae	16,8	16,1	13,4	6,8
Escherichia coli	3,7	2,0	3,3	1,6
Pseudomonas aeruginosa	15,4	14,0	17,7	5,3
Enterobacter species	3,7	4,8	1,4	1,7
Acinetobacter baumannii	67,6	77,6	63,4	43,9

A los dispositivos invasivos tradicionales, han venido a sumarse otros factores de riesgo extrínsecos que se han convertido en un mecanismo de difusión de MMR de mucha trascendencia. Entre estos se encuentra la realización de procedimientos endoscópicos con dispositivos invasivos. Estos dispositivos eran tradicionalmente considerados semi-críticos (según la clasificación de *Spaulding*[222]) pero debido a su masiva utilización se han convertido en equipos críticos que van a requerir, en la mayor parte de las ocasiones, de un proceso de esterilización que garantice la seguridad de uso para los pacientes. En la actualidad, son ya numerosas las publicaciones de brotes de MMR vehiculizados por un reprocesamiento inadecuado de los endoscopios. En un reciente artículo de revisión se describen brotes de *Klebsiella pneumonia*e relacionados con broncoscopios, con 418 pacientes expuestos y 117 de ellos con cultivo positivo a pesar de que ninguno llegó a desarrollar infección. También de *Pseudomonas aeruginosa*, que afectó a 414 pacientes de los cuales 32 desarrollaron infección del tracto respiratorio y hemocultivos positivos e incluso brotes de tuberculosis: 19 expuestos de los cuales 4 desarrollaron la enfermedad[223].

Aunque se puede considerar que la infección asociada a estos dispositivos es relativamente baja (1,8 por cada millón de procedimientos), lo cierto es que probablemente la cifra esté infra-estimada, ya que cuando se sospecha un brote y se investiga de forma activa, la cifra es mucho mayor (alrededor de un 6%). Prueba de su importancia es que desde 1974 a 2004 se declararon más de 30 brotes en los EE.UU., en los que se detectaron 251 pacientes infectados tras procedimientos de endoscopia gastrointestinal. Además, la gran mayoría (el

91%) recibió la consideración de evitable con buenos programas de prevención y control[224]. Varios de estos dispositivos generan alertas de los organismos de control, en muchas ocasiones por la limpieza inadecuada de mecanismos que son difíciles de limpiar y desinfectar[225,226]. Por tanto, existe una imperiosa necesidad de actualizar las guías a los ya no tan nuevos factores de riesgo para los cuales se ha constatado de una forma tan clara la transmisión de MMR[227].

1.4.3.4 LIMPIEZA y MEDIOAMBIENTE HOSPITALARIOS

Igualmente clara está la transmisión que se produce desde el entorno hospitalario contaminado al paciente, lo cual se relaciona de forma evidente con una deficiente limpieza del medio. Se pueden destacar, por ejemplo, dos estudios sobre el riesgo de adquisición de MMR por parte de pacientes que ocupaban habitaciones que habían sido previamente utilizadas por pacientes colonizados/infectados el mismo MMR. Por un lado, Nseir et al[228] demostraron que los factores de riesgo independientes para adquirir *Pseudomonas aeruginosa* eran haber sido sometido a cirugía, el uso previo de piperacilina-tazobactan y, lo que es más importante, utilizar una habitación ocupada previamente por un paciente colonizado con *Pseudomonas aeruginosa*. De forma análoga, para el caso de *Acinetobacter baumannii* los factores de riesgo identificados fueron utilizar ventilación mecánica y haber estado ingresado en una habitación ocupada previamente por un paciente con el mismo MMR.

Por otro lado, Mitchell et al confirmaron y ampliaron estos resultados realizando una revisión sistemática. Según estos autores, el riesgo de adquirir un MMR en una habitación que ha sido anteriormente ocupada por un paciente con infección/colonización por MMR, aumenta para *SARM*, Gram-negativos productores de *ESBL*, Enterococos resistentes a vancomicina, *Klebsiella spp*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Clostridium difficile* y *Acinetobacter baumannii*; en definitiva, para prácticamente la totalidad de microorganismos relevantes en el medio hospitalario[229].

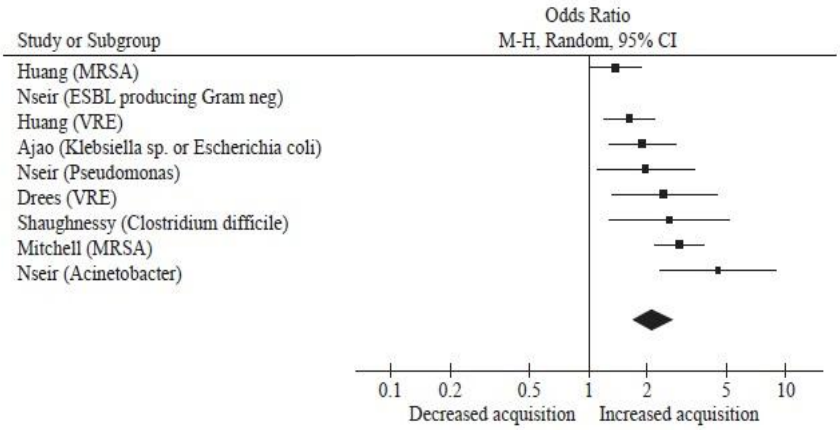


Figura 16: Riesgo de adquisición del MMR que infectó al ocupante previo de la habitación hospitalaria (meta-análisis de estudios). (Imagen tomada de Mitchell et al[229]).

Existen otras muchas publicaciones en este sentido, que demuestran la importancia del medioambiente hospitalario en la adquisición de *SARM* y específicamente el impacto de la limpieza. Por esta razón, la limpieza siempre es un elemento más en los programas de control, ya que ayudan a disminuir la carga microbiana. También resulta muy interesante, por su potencial aplicación para el control, la estimación de la supervivencia de los diferentes MMR en las superficies inanimadas[230]. La supervivencia presenta una gran variabilidad entre unos microorganismos y otros y entre los mismos microorganismos. Por ejemplo, la supervivencia de *Escherichia coli* oscila entre 1,5 horas y 16 meses, *Pseudomonas aeruginosa* entre 6 horas y 6 meses y *Acinetobacter baumannii* entre 3 días y 5 meses. Los virus, en general, tienen una menor supervivencia, a excepción del *Adenovirus* que oscila entre 1 semana y 3 meses, lo que explica su capacidad de producir brotes en el entorno hospitalario[231,232].

La constatación de la presencia de MMR en el medioambiente y la implicaciones que tiene en la práctica diaria como posibles reservorios de brotes[232], han llevado a los profesionales de control de la infección a trabajar en los últimos años exhaustivamente en la monitorización y control microbiológico de la limpieza. Se debe tener en cuenta que en el siglo XXI la limpieza de los hospitales ya tiene suficiente evidencia científica como para que las recomendaciones y estándares sean tomadas en serio por los gestores y profesionales[233] aunque son campos de investigación que continúan abiertos. Por ejemplo, recientemente se está trabajando en otras líneas de interés, que han tratado de

correlacionar la carga microbiana en el medioambiente y la frecuencia con la que se tocan las distintas superficies del entorno del paciente. Estos nuevos enfoques quizá logren añadir luz y ayuden a establecer estrategias y '*bundles*' efectivos para el control de la limpieza[234,235].

Además, aunque la higiene hospitalaria es una preocupación clásica, es una disciplina que se desarrolló científicamente con cierto retraso. Todavía en 2004 se definieron los estándares microbiológicos para asegurar un entorno limpio y en 2016 se siguen realizando ensayos sobre la limpieza. Un ejemplo es el ambicioso ensayo aleatorizado que se está llevando a cabo en hospitales australianos bajo el nombre REACH. Esta investigación pretende evaluar el impacto de una intervención de limpieza sobre las IRAS, medir la disminución microbiológica según los estándares previstos y el cambio en los conocimientos y actitudes de los profesionales, así como el coste-efectividad de la intervención[236,237].

Otra prueba de la inmadurez que se percibe en este campo se puede observar en que, todavía en la actualidad, existe controversia sobre cuál debe ser la fórmula organizativa de la limpieza de los hospitales. Se cuestiona si la externalización de estos servicios es lo más adecuado para un correcto funcionamiento de los mismos, ya que se puede pensar que las empresas externas encargadas de la gestión de la limpieza hospitalaria pueden no entender suficientemente la importancia de un cometido tan crítico para el control de las IRAS. Además, la necesidad de réditos económicos puede llevar a estas empresas a trabajar con plantillas escasas, altos índices de rotación de los profesionales de la limpieza y con niveles de formación cuestionables. Una reciente publicación al respecto cuestiona la externalización de este servicio al evidenciar un incremento de *SARM*[238]. El debate científico es necesario y debe continuar.

Por último, es evidente que las nuevas tecnologías de descontaminación ambiental también jugarán un papel determinante en los próximos años. Existen muchas novedades tecnológicas que podrían ser aplicadas en el contexto hospitalario para contribuir a su higiene. Algunas ya se están ensayando en situaciones reales, como la utilización de peróxido de hidrógeno vaporizado/nebulizado, los dispositivos de luz ultravioleta y, especialmente, los materiales antibacterianos; pero para poder hacer recomendaciones generalizadas sobre su utilización todavía son necesarios estudios sobre su relación coste-efectividad. En todo caso, se trata de tecnologías complementarias y nunca sustitutivas de

los procesos rigurosos de limpieza y desinfección de superficies por métodos convencionales[239-242].

1.4.3.5 LA ARQUITECTURA y EL DISEÑO HOSPITALARIOS

No cabe duda que el concepto de hospital ha evolucionado enormemente a lo largo de la historia. En el momento actual, los aspectos que se contemplan en la construcción de un hospital a nivel de ingeniería, climatización, circulaciones, equipamiento, materiales de construcción, hostelería etc. dan respuesta no sólo a requerimientos legales sino también a criterios de minimización de riesgos microbiológicos, prevención y control de infección.

En una reciente revisión sistemática y meta-análisis sobre la influencia del diseño hospitalario en las tasas de IRAS se observó que las habitaciones individuales se correlacionan con menor tasa de MMR, al igual que la accesibilidad de los dispensadores de solución de base alcohólica[243]. Sin embargo, otros estudios cuasi-experimentales concluyen que no hay un beneficio claro al tener todas las habitaciones individuales[244]. Aunque el tipo de habitaciones de los hospitales preocupa mucho a la opinión pública e indudablemente se relaciona con la comodidad de la estancia, lo cierto es que no es la única cuestión organizativa relacionada con la transmisión de MMR, ni siquiera la más importante.

Un número de la revista *Health Environments Research & Design Journal* dedicó un suplemento al papel que desempeña el diseño hospitalario en la adquisición y prevención de las IRAS[245]. Los autores realizaron una extensa revisión bibliográfica y propusieron medidas para la prevención de infección en cada una de las áreas de actuación: aire, agua, superficies, etc. La siguiente figura, tomada de esta publicación, ejemplifica el diseño a implementar para minimizar la transmisión por contacto.

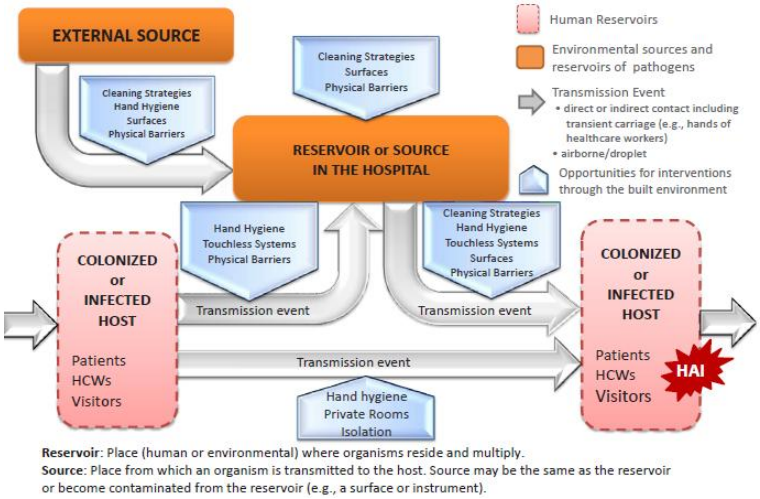


Figura 17: Intervenciones potenciales en la cadena de transmisión.
(Imagen tomada de Zimring et al[245])

Otras publicaciones relacionadas con la arquitectura y el diseño hospitalario analizan la influencia del sol y la ventilación natural como medios para controlar la infección y concluyen que se deben reposicionar los modos de transmisión, en particular para la gripe. Respecto a la diferencia entre ventilación natural y mecánica, existe alguna evidencia a favor de la natural, aunque aún no se pueden hacer recomendaciones con alto nivel de seguridad a favor de este tipo de luz para prevenir infecciones[246].

En relación a hospitales de nueva construcción y traslados de hospitales se deben tener en cuenta algunas consideraciones:

- Necesidad de abordar la prevención de brotes fúngicos derivados de las obras secundarias que se realicen una vez completado el traslado de un hospital a otro; se precisarán reformas inmediatas y es crítica la prevención con el hospital ya a pleno funcionamiento[247].
- Revisar la influencia que sobre los aislamientos puede tener el cambio a historia clínica electrónica con incorporación de alarmas, agilidad de registros electrónicos, etc.[248].
- Establecer sistemas específicos de limpieza de equipamiento informático, asegurando que no se convierten en vehículos transmisores de infección[249].

Existen muy pocas publicaciones relacionadas con traslados de hospital, y tan sólo una sobre cómo ese traslado puede influir en los MMR. Las cinco publicaciones de traslados hospitalarios y un breve apunte sobre ellas son las siguientes:

- 2002: descripción de la experiencia del traslado de un hospital en Brisbane (Australia) desde el punto de vista organizativo[250].
- 2004: analiza el efecto del traslado de un hospital en Texas (EE.UU.) sobre la prevalencia de *SARM*[251].
- 2009: expone las etapas previas al desarrollo del traslado mediante grupos de trabajo que utilizan metodología basada en 'estructura, proceso y resultado' para la planificación[252].
- 2012: se centra en los aspectos relacionados con la seguridad física del proceso del traslado a nivel de transporte, logística, fuerzas de seguridad, medios de comunicación y todo aquello que hace referencia a un entorno seguro[253].
- 2015: a propósito de un caso de nacimiento de gemelos, el primero nace en el traslado al nuevo hospital naval de Okinawa (Japón)[254].

En el Principado de Asturias el hospital de referencia, situado en Oviedo y llamado Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA), se trasladó de sede durante el año 2014 (el traslado se completó definitivamente el día 14 de junio).

En la práctica, el traslado de profesionales y pacientes fue tan complicado como se había previsto y como está descrito para instituciones de estas características, especialmente por su carácter sanitario y sus grandes dimensiones (ver figura mostrada a continuación). Sin duda, supuso un reto para todas las personas e instituciones involucradas.

Las repercusiones de este traslado fueron descritas y debatidas casi exclusivamente desde los medios de comunicación y redes sociales, pero poco se sabe de su impacto sobre algunas variables de interés asistencial utilizado estudios rigurosos e independientes.

Figura 18: Emplazamientos antiguo (izquierda) y nuevo (derecha) del HUCA en Oviedo.
(Imágenes tomadas de 'Google Maps').

Respecto a la situación de MMR al realizarse el traslado a la nueva sede del HUCA, sólo se trasladaron 26 pacientes en situación de aislamiento, lo que constituyó una situación aparentemente perfecta para minimizar la transmisión de MMR en el nuevo asentamiento del hospital.

JUSTIFICACIÓN, OBJETIVOS e HIPÓTESIS DEL ESTUDIO

2. JUSTIFICACIÓN, OBJETIVOS e HIPÓTESIS DEL ESTUDIO

2.1 JUSTIFICACION

Teniendo en cuenta lo expuesto hasta este momento, especialmente:

- La inquietante situación de alerta mundial con respecto a los MMR y la necesidad de contención de las RAM.
- El requerimiento del Plan Nacional de Resistencia a los Antibióticos de España, que interpela a las diferentes CC.AA. para que pongan en marcha iniciativas de mejora en cuanto a la gestión de antimicrobianos y al control de la diseminación de multirresistencias.
- Que el Principado de Asturias también establece en su Plan de Seguridad 2014-18 la necesidad de desarrollar programas de optimización de antimicrobianos y planes para mejorar sus tasas de MMR.

Y siendo conscientes también de que:

- El Principado de Asturias dispone actualmente de un hospital de referencia nuevo con excelentes condiciones de diseño e ingeniería para mantener niveles de infección mínimos.
- La ejecución del traslado de sede (del antiguo HUCA al nuevo) generó opiniones encontradas que contribuyeron a crear cierta alarma social, entre otras cuestiones, sobre unos supuestos elevados niveles de infección y aislamientos que afectan a la nueva sede de este hospital.
- La organización de la asistencia sanitaria puede influir en la incidencia de infección/colonización por MMR.

Parece relevante describir las características y el impacto de los MMR en la asistencia sanitaria en el hospital de referencia del Principado de Asturias, y analizar si el traslado de sede hospitalaria ha tenido impacto en la gestión de los MMR. De esta forma, se podrá establecer de manera observacional cómo influye un importante cambio de organización asistencial en la evolución de la atención y los costes de los pacientes aislados por MMR.

2.2 OBJETIVOS

2.2.1 OBJETIVO GENERAL

Describir los episodios de aislamiento por contacto debido a microorganismos multirresistentes ingresados en el Hospital Universitario Central de Asturias durante el periodo 2012-16 y analizar la influencia del traslado hospitalario a la nueva sede sobre la evolución de estos episodios comparando la incidencia, las características asistenciales y los costes de los pacientes en aislamiento del periodo 2012-14 (antiguo emplazamiento) con aquellos del periodo 2014-16 (nuevo emplazamiento).

2.2.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS

De formar secundaria, otros objetivos de este trabajo fueron describir y analizar:

- La distribución y gestión de los episodios de aislamiento de las siete unidades de hospitalización con más pacientes aislados en el Hospital Universitario Central de Asturias para ambos periodos.
- Las características asistenciales básicas, los resultados del ingreso y los costes de los pacientes aislados comparados con los no aislados para ambos periodos.

2.3 HIPÓTESIS DEL ESTUDIO

El presente estudio cuenta con una parte descriptiva sin hipótesis a contrastar.

En una segunda parte, la hipótesis de trabajo fue que existían diferencias significativas entre los episodios de aislamiento del periodo 2012-14 (antigua sede del HUCA) y sus características y los del periodo 2014-16 (nueva sede del HUCA). Esencialmente, se trataría de determinar si las hipotéticas diferencias se deben a:

- Diferencias de salud entre las poblaciones: es decir, si existen diferencias entre los pacientes atendidos en las diferentes ubicaciones, así como en los datos de diagnóstico y co-morbilidad de los mismos.

- Diferencias en el uso de los recursos: esto es, si la diferencia encontrada es debida a la asistencia que prestan los servicios en los que son aislados estos pacientes.
- Diferencias en la organización asistencial: si las diferencias pueden atribuirse a los cambios de la atención en la nueva sede (derivados de modificaciones en el sistema de vigilancia epidemiológica, el uso de historia clínica electrónica, nuevos métodos de limpieza del entorno hospitalario, la arquitectura y/o el diseño de circuitos), o a variables de la organización inherentes al traslado.

SUJETOS y MÉTODOS

3. SUJETOS Y MÉTODOS

3.1 DISEÑO DEL ESTUDIO y PARTICIPANTES

Por sus características se trató de un estudio descriptivo en el que se emplearon principalmente dos enfoques, uno netamente descriptivo, para conocer las características y la evolución de las infecciones/colonizaciones por MMR que se produjeron en el HUCA durante el periodo seleccionado, y otro de tipo correlacional, que pretendió explorar las diferencias entre los pacientes infectados/colonizados y los que no los estuvieron y analizar el efecto que tuvo el traslado del hospital sobre este fenómeno.

Para cumplir los objetivos planteados en esta investigación, se obtuvo información de la cohorte de sujetos ingresados en el Hospital Universitario Central de Asturias que resultaron alta y estaban incluidos en el Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD) entre el 1 de enero de 2012 y el 31 de diciembre de 2016 (n=168.544). Posteriormente, y en función del tipo de análisis, los pacientes fueron divididos de acuerdo a las dos variables principales de este estudio, por un lado la necesidad o no de medidas de aislamiento debidas a la identificación de un MMR y, por otro lado, el ingreso en las antiguas dependencias del HUCA o en las nuevas.

Tabla 2: Distribución de los sujetos incluidos en el estudio según sus variables principales.

	Aislados, n (%)	No aislados, n (%)	Subtotal, n (%)
Antiguo HUCA, n (%)	1372 (45,76)	83967 (50,72)	85339 (50,63)
Nuevo HUCA, n (%)	1626 (54.24)	81579 (49,27)	83205 (49,37)
Subtotal, n (%)	2.998 (1,78)	165.546 (98,22)	168.544 (100)

3.1.1. DEFINICIÓN DE PACIENTE 'AISLADO' Y 'NO AISLADO'

En el contexto de este estudio un paciente recibió la consideración de "aislado" cuando requirió las medidas de aislamiento referidas a 'precauciones de contacto', que son las indicadas en aquellos pacientes con infección y/o colonización por al menos uno de los MMR sometidos a vigilancia epidemiológica desde el Servicio de Medicina Preventiva y Salud Pública del HUCA.

Específicamente los criterios para definir un caso de aislamiento fueron:

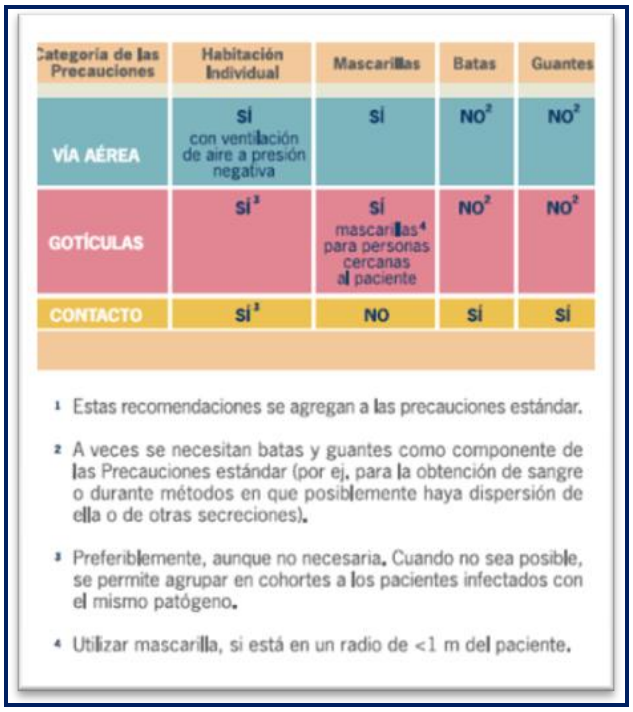
a) Requerir asistencia sanitaria con ingreso hospitalario durante el periodo a estudio. Por tanto, no fueron incluidos los pacientes atendidos en el Servicio de Urgencias que no requirieron ingreso hospitalario.

b) Precisar precauciones de aislamiento de contacto durante el ingreso. No se consideraron, por tanto, aquellos pacientes que precisaron otras precauciones específicas basadas en la transmisión, como el aislamiento aéreo, por gotas o aislamiento inverso o protector en pacientes inmunodeprimidos de alto riesgo.

Los criterios para aplicar precauciones específicas basadas en la transmisión, una vez determinando el tipo de aislamiento (contacto, gotas, aéreo o inverso), fueron los recogidos en la *'Guía de Aislamiento para Pacientes con Infecciones Transmisibles'* editada por la Consejería de Salud y Servicios Sanitarios de Asturias.

Esta Guía recoge las medidas de precaución basadas en la transmisión que deben ser aplicadas según el microorganismo de que se trate.

Dispone de una serie de algoritmos de actuación para cada MMR y un listado completo de los tipos de medidas a emplear para cada situación. Se incluye una tabla resumen en el Anexo II. Las precauciones que se aplican -según el mecanismo de transmisión del MMR del que se trate- se reflejan en la figura que se incluye a continuación.



Categoría de las Precauciones	Habitación Individual	Mascarillas	Batas	Guantes
VÍA AÉREA	SÍ con ventilación de aire a presión negativa	SÍ	NO[2]	NO[2]
GOTÍCULAS	SÍ[3]	SÍ mascarillas[4] para personas cercanas al paciente	NO[2]	NO[2]
CONTACTO	SÍ[3]	NO	SÍ	SÍ

1 Estas recomendaciones se agregan a las precauciones estándar.

2 A veces se necesitan batas y guantes como componente de las Precauciones estándar (por ej. para la obtención de sangre o durante métodos en que posiblemente haya dispersión de ella o de otras secreciones).

3 Preferiblemente, aunque no necesaria. Cuando no sea posible, se permite agrupar en cohortes a los pacientes infectados con el mismo patógeno.

4 Utilizar mascarilla, si está en un radio de <1 m del paciente.

Figura 19: Precauciones en pacientes aislados según el mecanismo de transmisión del MMR.
(Imagen tomada de '*Guía de Aislamiento para Pacientes con Infecciones Transmisibles*'[264]).

Como se señaló previamente, en este estudio cuando hablamos de pacientes en aislamiento por MMR, nos referimos en todos los casos a precauciones de contacto, que implican, de forma adicional a las precauciones estándar, la utilización de bata y guantes, jabón de clorhexidina al 4% para la higiene y, siempre que sea posible, habitación individual.

c) Tener una infección y/o colonización por alguno de los siguientes MMR:

- *Staphylococcus aureus* meticilin resistente (SARM).
- *Enterococcus species* resistente a glicopéptidos (EVR).
- *Klebsiella pneumoniae* productora de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) o productora de carbapenemasas (KpBL, KpCP).
- *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenémicos (PsARC).
- *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenémicos (ABRC).
- *Clostridium difficile productor de toxina binaria (CD).*

Se consideró que un paciente estaba infectado cuando tenía un resultado microbiológico positivo para un MMR junto con criterios de infección (criterios CDC), y colonizado cuando tenía un resultado microbiológico positivo para un MMR sin criterios de infección.

Por otro lado, se adoptó la definición de resistencias propuesta por Magiorakos et al[36], incorporada al Protocolo de Vigilancia y Control de MMR o de especial relevancia clínica (Protocolo-MMR) del Sistema Nacional de Vigilancia de las IRAS del Ministerio de Sanidad y Consumo de 2016 (Anexo III):

- Multirresistencia (*Multidrug-resistant*): ausencia de sensibilidad al menos a un antibiótico de tres o más familias consideradas de utilidad para el tratamiento de las infecciones producidas por cada una de las especies bacterianas consideradas.
- Resistencia extensa (*Extensively drug-resistant*): ausencia de sensibilidad al menos a un antibiótico de todas las familias excepto una o dos.
- Panresistencia (*Pandrug-resistant*): ausencia de sensibilidad a todos los antibióticos de todas las familias habitualmente utilizadas en el tratamiento de la bacteria considerada.

Los algoritmos de actuación utilizados en el seguimiento de los pacientes infectados y/o colonizados, para determinar el inicio y fin de aislamiento por MMR que precisan precauciones de contacto se muestran en la siguiente figura.

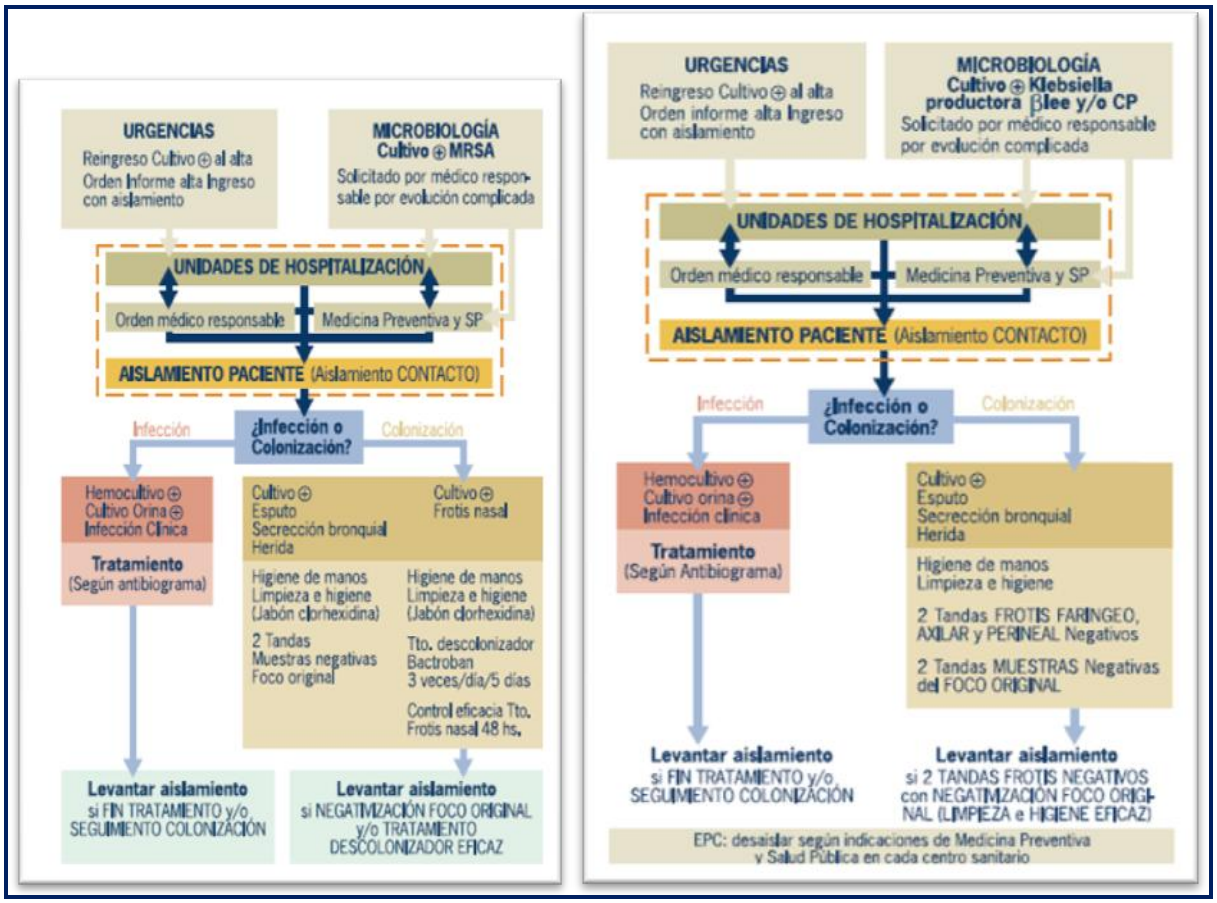


Figura 20: Algoritmos de actuación utilizados en el seguimiento de los pacientes aislados por MMR (por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina en la imagen de la izquierda y por *Klebsiella pneumoniae* y otras enterobacterias productoras de Beta-lactamasas y/o carbapenemasas en la imagen de la derecha). (Imagen tomada de '*Guía de Aislamiento para Pacientes con Infecciones Transmisibles*'[264]).

Los servicios que durante el periodo a estudio realizaron vigilancia activa, es decir, cribado de los pacientes que ingresan en su unidad, en el contexto de programas preventivos específicos, lo hicieron siguiendo los criterios recomendados por la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) para la identificación y vigilancia del estado de portador[255]. Estos criterios orientan sobre las muestras clínicas que proporcionarán mayor rentabilidad según el microorganismo que se vigila.

Tabla 3: Criterios recomendados para la identificación y vigilancia del estado de portador.

	Rectal/	Perineal	Faríngeo	Nasal	*Aspirado	*Heridas/	*Orina
SARM	-	+	+++	++++	+++	+++	++
EPBL, EPC	++++	++++	+	-	-	+	+++
EVR	++++	++++	-	-	-	+++	++
ABRC	++++	++++	++++	-	++++	+++	+++
PsARC	+++	+++	++++	-	++++	+++	+++

SARM: *Staphylococcus aureus resistente a meticilina*; EPBL, EPC: *Klebsiella pneumoniae* productora de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) o productora de carbapenemasas; EVR: *Enterococcus spp* resistente a glicopéptidos; ABRC: *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenémicos; PsARC: *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenémicos.

(*) En la tabla se mencionan determinadas muestras que pueden ser útiles en circunstancias específicas como es el caso de pacientes con ventilación mecánica o traqueostomía (aspirado traqueal), solución de continuidad en la piel (exudados de úlceras o heridas) o sonda vesical (orina).

Finalmente, los pacientes que no precisaron aislamiento y que por tanto fueron consideraron "no aislados" fueron aquellos que, habiendo requerido asistencia hospitalaria con ingreso durante el periodo a estudio, carecen de constancia microbiológica de colonización/infección por MMR o de haber permanecido aislados por contacto, aéreo, por gotas o aislamiento inverso o protector en pacientes inmunodeprimidos de alto riesgo.

3.1.2 DEFINICIÓN DE ANTIGUO HUCA Y NUEVO HUCA

Como se señaló previamente, la cohorte de pacientes incluida en este estudio también fue dividida en función de dos periodos temporales, que se corresponden con el ingreso en las antiguas dependencias del HUCA o en las actuales (tabla 2).

Dado que el traslado del hospital se materializó definitivamente el día 14 de junio de 2014 (fecha en la que se trasladaron los últimos pacientes críticos, el Servicio de Urgencias y los Servicios Quirúrgicos), en nuestra cohorte es posible distinguir entre los pacientes con altas fechadas entre el 1 enero de 2012 y el 13 de junio de 2014 y los pacientes con alta entre el 14 de junio de 2014 y el 31 de diciembre de 2016. Los pacientes ingresados antes del 14 de junio, se asignaron a la cohorte del antiguo hospital, mientras que los ingresos posteriores a esta fecha corresponderían al HUCA actual.

3.2 FUENTES DE DATOS y VARIABLES DEL ESTUDIO

Para la realización de este estudio fue necesario trabajar con una base de datos única que resultó de la fusión de varias bases de datos parciales que previamente requirieron de una exhaustiva labor de depuración y de control de calidad. En esencia, esta base de datos final constó de un solo registro por cada episodio de ingreso. Estos episodios de ingreso para el periodo 2012-2016, fueron obtenidos del Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD), al cual se añadieron variables resultantes de su fusión con otras bases de datos según la secuencia que figura a continuación:

1. Obtención de una base de datos proveniente de la información del CMBD del periodo 2012-2016.
2. Asignación de Grupos Relacionados con el Diagnóstico (GRD) a los episodios de hospitalización identificados a través del CMBD.
3. Creación de una base de datos que contiene información de los episodios de aislamientos durante el periodo. Para su creación primero se identificaron los episodios de aislamiento a través del registro del Servicio de Microbiología del HUCA, y luego se añadió la información del registro del Servicio de Medicina Preventiva y Salud Pública del HUCA.
4. Fusión de la base de datos que contiene el CMBD, con información de los GRD y la base de datos de aislamientos. Para realizarlo se utilizaron las variables nº historia, fecha de nacimiento y fecha de ingreso, que están presentes en ambas bases de datos.
5. Depuración de errores de registro mediante identificación y análisis de incongruencias en la base de datos obtenida.

De este modo, se dispuso de forma combinada de toda la información del CMBD (datos administrativos, tipo de ingreso y de alta, diagnósticos y procedimientos), del sistema de GRD (cada episodio tiene asignado un GRD específico y único para ese episodio, peso y coste) y de los registros de aislamiento (tipo de MMR, servicio de detección, cultivos, tiempo de aislamiento y antibioterapia).

Además de esta base de datos creada *ad-hoc* para el estudio, y con el fin de mostrar el impacto del cambio de sede del HUCA en algunas variables administrativas y asistenciales

de interés, también su utilizó la información contenida en el Sistema de Información de Asistencia Especializada (SIAE).

A continuación, se describen más detalladamente estas fuentes de información parciales y la forma en que contribuyeron a la formación de la base de datos final o a la adecuada interpretación de los resultados de este estudio.

3.2.1 Conjunto Mínimo Básico de Datos

Dentro del conjunto de sistemas de información sanitaria, el CMBD es uno de los registros clínico-administrativos de mayor relevancia, porque permite conocer la morbilidad atendida en los hospitales tras el registro de manera estandarizada de cada contacto asistencial.

Recoge una serie de variables de identificación del paciente, de identificación del episodio y variables clínicas, de modo que integra la información demográfica habitual y la información clínica, los diagnósticos y procedimientos, que son codificados para cada episodio de ingreso, tras la evaluación de la historia clínica con la Clasificación Internacional de Enfermedades 9ª Revisión Modificación Clínica (CIE-9-MC) y desde 2016 con la CIE-10-MC.

La codificación traduce a un lenguaje alfanumérico, normalizado internacionalmente, cada una de las variables o campos que lo componen y esto nos permite clasificar y medir los episodios asistenciales atendidos en grupos: por edad, sexo, consumo de estancias, tipos de atención quirúrgica/médica, circunstancias de ingreso (urgente, programado), circunstancias de alta (a domicilio, traslado a otro hospital o a un centro socio-sanitario, éxitus, alta voluntaria). Esta codificación es la que permitirá agrupar los distintos episodios asistenciales atendidos por un hospital en GRD, a la que nos referiremos posteriormente.

La estructura de la base de datos del CMBD utilizada en el presente estudio es la siguiente (se excluyen las variables señaladas en color claro, que no se han tenido en cuenta en la investigación, por ser información administrativa ajena al objeto del estudio):

HISTORIA	SERVIC	M1 a M7
CIP	SECCION	C1
FECNAC	AREACLN	C2 a C13
SEXO	FECALT	P1 a P13
RESIDE	MEDICO	T1 a T8
REGFIN	TIPALT	HOSPITAL
FECING	FECINT	CIAS_PRO
TIPING		

Esta estructura se deriva del acuerdo del Consejo Interterritorial, del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (España), de 14 de diciembre de 1987 y que posteriormente fue recogido en las normas autonómicas. En Asturias, el Decreto 235/2003, de 18 de diciembre, reguló el CMBD de Atención Especializada, y por tanto afecta los años de este estudio comprendidos entre 2012 y 2015. Más adelante, el Real Decreto 69/2015 de 6 de febrero, modificó esta regulación del Registro de Actividad de Atención Sanitaria Especializada, definiendo así una nueva estructura para el CMBD. De esta manera, desde enero 2016, la modificación asociada a la estructura se completa con la utilización de una nueva forma de codificación alfanumérica para las variables clínicas del CMBD.

Las implicaciones que esto tiene en la presente investigación se derivan de la utilización de dos modelos de codificación: durante el periodo 2012-15 se utilizó la 9ª Clasificación Internacional de Enfermedades Revisión Modificación Clínica (CIE-9-MC), y a partir de 2016 se codificó según la Clasificación Internacional de Enfermedades 10ª Revisión Modificación Clínica (CIE-10-MC), y dos estructuras de CMBD distintas(como ejemplo, el nuevo CMBD contempla hasta 19 diagnósticos secundarios en lugar de 12 de la anterior estructura).

Dado que estos cambios en la codificación podrían haber provocado dificultades en la comparación de los resultados, fue necesario diseñar una base de datos única con idénticas variables para todos los años del periodo 2012-2016; de este modo se evitó la pérdida de relevancia clínica y se preservó la comparabilidad de los dos periodos (pre y post traslado hospitalario), pero sin añadir complejidad innecesaria a los análisis.

A partir del CMBD fueron seleccionadas las siguientes variables:

Tabla 4: Descripción de las variables obtenidas a partir del CMBD.

Nombre	Descripción	Escala de medida
HISTORIA	Código numérico que describe la historia clínica (el paciente se identificó sólo por el número de la historia clínica, lo que exige la utilización de un número de historia único por paciente en cada hospital).	Número
FECNAC	Fecha de nacimiento	DD-MM-YYYY
SEXO	Condición biológica que diferencia el sexo masculino y el femenino.	Categorías: hombre, mujer o estados intersexuales / indeterminados.
FECING	Fecha de ingreso	DD-MM-YYYY
FECALT	Fecha de alta	DD-MM-YYYY
FECINT	Fecha de intervención quirúrgica	DD-MM-YYYY
EST PREOP	Días hasta intervención en GRDs quirúrgicos	Días (fecha de intervención-fecha de ingreso)
ESTANCIA	Días de estancia	DD-MM-YYYY (fecha de alta-fecha de ingreso)
TIPING	Circunstancias del ingreso, que puede ser urgente (incluye el parto no programado, el recién nacido patológico, el procedente de cirugía ambulatoria y el judicial; y se realiza con una orden de ingreso urgente), programado (es el concertado con fecha anterior a que se produzca, cualquiera que sea la procedencia del enfermo y al margen de si proceden de lista de espera o de un servicio sin demora; y se realiza con orden de ingreso programada) y procedente de un procedimiento (cirugía ambulatoria, técnica especial listada en el fichero de asistencia Ambulatoria Especializada o tratamiento en el Hospital de Día u otros tratamientos diurnos)	Categorías: urgente, programado o ingreso tras la realización de un procedimiento
SERVIC	Servicio que tramita el alta al paciente	Categorías: ver listado en Anexo IV
TIPALT	Lugar hacia donde es trasladado el paciente tras el alta u otras circunstancias del alta	Categorías: domicilio, traslado a otro hospital, alta voluntaria, traslado a un centro socio-sanitario o éxitus
C1	Es la afección que, después del estudio necesario, se establece que fue la causa del ingreso en el hospital de acuerdo con el criterio del servicio	Categorías: un código para cada episodio según la CIE-9-MC

	clínico o facultativo que atendió al paciente, aunque durante su estancia hayan aparecido complicaciones importantes e incluso otras afecciones independientes.
C2-C13	Otros diagnósticosque coexisten con el principal en el momento del ingreso o se desarrollan a lo largo de la estancia hospitalaria, que influyen en su duración o en el tratamiento administrado. Deben excluirse los diagnósticos relacionados con un episodio anterior y que no tienen que ver con el que ha ocasionado el actual.
M1-M7	Códigos de morfología de las neoplasias.
P1-P13	Procedimientos quirúrgicos y/u obstétricos y otros procedimientos. Los procedimientos obstétricos pueden realizarse en quirófano (cesáreas) o en salas de partos, en este último caso no se trataría de un procedimiento quirúrgico.
T1-T8	Otros procedimientos diagnósticos y/o terapéuticos que requieren recursos materiales y humanos especializados e implican un riesgo para el paciente.

3.2.2 Sistema de clasificación de pacientes: los Grupos Relacionados por el Diagnóstico

Los GRD se desarrollaron en la década de los años 70 como una herramienta para la mejora de la calidad asistencial. El objeto original de los GRD era medir el rendimiento de un hospital en el tratamiento de sus pacientes. Si sólo contáramos los pacientes, se asignaría la misma importancia, por ejemplo, a casos de reparación de una hernia que a los de un trasplante de hígado. Los GRD permiten valorar la importancia significativa de los distintos tipos de casos. Es, por tanto, un sistema de clasificación de pacientes en grupos homogéneos de consumo de recursos. En cada grupo habrá pacientes similares desde el punto de vista clínico y económico.

La agrupación de los pacientes clínicamente semejantes y con un mismo consumo de recursos, se puede obtener a través de aplicaciones informáticas en las que se introducen de forma masiva datos de pacientes dados de alta. Posteriormente, la herramienta informática mediante algoritmos predefinidos es capaz de clasificarlos en grupos.

La información que necesita el sistema GRD para clasificar cada paciente está contenida en el CMBD que cada hospital debe recoger para todo paciente ingresado en un hospital. Los datos necesarios para agrupar en un determinado GRD son: edad, sexo, circunstancias de alta, diagnóstico principal, intervenciones u otros procedimientos realizados durante el ingreso, diagnósticos secundarios existentes al ingreso o desarrollados durante ese episodio de ingreso (diagnóstico principal, secundarios, intervenciones u otros procedimientos han de codificarse con la Clasificación Internacional de Enfermedades 9ª Modificación Clínica (CIE-9-MC).

La agrupación de un episodio de hospitalización en un GRD queda caracterizada por la combinación de un número (que describe el contenido), una letra (que indica si es un GRD médico o quirúrgico) y un peso (que pondera el consumo de recursos estimado para la atención de pacientes incluidos en ese grupo[256]). El peso es un valor predeterminado que se calculó inicialmente en función de los recursos consumidos en una base de datos histórica y que se ha actualizado en diferentes ocasiones.

Para la construcción de cada uno de los GRD y por tanto para que la aplicación asigne correctamente el GRD a cada episodio de hospitalización, se tiene en cuenta la siguiente información:

- Código, literal y tipo.
- Número total de altas válidas y estancia media.
- Número de altas depuradas sin valores extremos de estancia y estancia media depurada de las altas sin valores extremos.
- Casos OutSup = número de casos extremos, cuya estancia supera la estancia del punto de corte superior.
- Casos OutInf = número de casos extremos, cuya estancia es menor que la del punto de corte inferior.
- Mortalidad = total de altas con éxitus.
- Corte inferior (punto de corte inferior): estancia del GRD por debajo de la cual se considera caso extremo, obtenido mediante la fórmula: Percentil 25 – 1,5 * (Percentil 75 – Percentil 25)

- Corte superior (punto de corte superior): estancia del GRD por encima de la cual se considera caso extremo, obtenido mediante la fórmula: Percentil 75 + 1,5 * (Percentil 75 – Percentil 25). Los percentiles 25 y 75 para la estancia de cada GRD corresponden a los de la totalidad de la serie (fuente: SNS).
- Peso español: peso relativo respecto al coste medio de las altas, que representa la unidad.
- Coste medio: coste medio (en euros) de los casos incluidos en el GRD.

Para este trabajo de investigación, se asignó a cada episodio de hospitalización el GRD correspondiente (asignado por el agrupador AP-GRD v.27.0, 2014), del que fue posible extraerse caracterización como GRD quirúrgico o médico, su descriptor, la categoría diagnóstica mayor, el peso y el coste asignado, según los pesos y costes hospitalarios del Sistema Nacional de Salud GRD AP 2014 versión 27, que es la última edición publicada por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad[257].

3.2.3 Registros del Servicio de Microbiología

Los pacientes con muestras clínicas o de cribado epidemiológico con resultados positivos para MMR, se reportan diariamente desde el Servicio de Microbiología al Servicio de Medicina Preventiva y Salud Pública para que éste pueda tomar las medidas de control establecidas.

Durante el periodo 2012-2014 esta información diaria era trasladada ‘en mano’ por profesionales hospitalarios de un edificio a otro en el antiguo HUCA; sin embargo, las actuales dependencias del HUCA permiten la difusión de la información a través de la red virtual, por lo que en el periodo 2014-2016 la obtención de la información se realizó de forma progresiva a través de las bases de datos electrónicas.

De forma general, este registro proporcionó el agente causal que inició el proceso de aislamiento de contacto de los pacientes y, por tanto, es la fuente de información inicial que posibilita la posterior construcción de la base de datos final de esta investigación (tabla 5). Es decir, el registro del Servicio de Microbiología fundamentalmente permitió la identificación inicial de los casos.

Tabla 5: Descripción de las variables obtenidas a partir del registro del Servicio de Microbiología.

Nombre	Descripción	Escala de medida
Tipo de MMR	Microorganismo que por su presencia indica la necesidad de precauciones de aislamiento de contacto en el paciente	Categorías: SARM, EPBL, EPC, EVR, ABRC, PsARC, CD

SARM: *Staphylococcus aureus* meticilin resistente; EPBL, EPC: *Klebsiella pneumoniae* productora de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) o productora de carbapenemasas; EVR: *Enterococcus spp* resistente a glicopéptidos; ABRC: *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenémicos; PsARC: *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenémicos; CD: *Clostridium difficile*.

3.2.4 Registro del Servicio de Medicina Preventiva y Salud Pública

A partir del *'Listado de pacientes diario'* obtenido del Registro del Servicio de Microbiología, el Servicio de Medicina Preventiva y Salud Pública realiza las indicaciones de aislamiento de contacto pertinentes y monitoriza el cumplimiento de las medidas de control establecidas (esencialmente y como se señaló previamente, la disposición de habitación individual, la utilización de jabón de clorhexidina al 4% y la utilización de guantes y bata). Asimismo, este servicio se encarga de comunicar recomendaciones precisas respecto a traslados intrahospitalarios, realización de procedimientos diagnósticos o terapéuticos, intervenciones quirúrgicas, rehabilitación, etc. Por último, mediante indicaciones médicas en la historia clínica, también se solicitan los cultivos necesarios para el seguimiento del paciente.

La monitorización diaria de los aislamientos se lleva a cabo por personal de enfermería de este Servicio, que supervisa la disponibilidad de los elementos de barrera necesarios, y realiza observación sobre higiene de manos y utilización de equipos de protección personal por profesionales, familiares y visitas. Por su parte, los facultativos del Servicio de Medicina Preventiva y Salud Pública, mediante un formulario de recogida de información para cada paciente con datos administrativos y clínicos, evalúan la pertinencia de continuar con las medidas de aislamiento o si éstas pueden interrumpirse (ver Anexo V)

En definitiva, mediante este registro obtuvimos las variables de seguimiento y monitorización de los pacientes aislados desde el inicio al fin del aislamiento. En concreto, el formulario recoge el/los MMR que justifican cada aislamiento, los cultivos

microbiológicos solicitados y sus resultados, el tratamiento antibiótico que se ha administrado, las fechas de ingreso, aislamiento y fin de aislamiento, servicio de aislamiento y cama ocupada, así como los traslados intra-hospitalarios con cambio de ubicación.

Tabla 6: Descripción de las variables obtenidas a partir del registro del Servicio de Medicina Preventiva y Salud Pública.

Nombre	Descripción	Escala de medida
Servicio de detección	Tipo de servicio/unidad desde el que se cursa la primera muestra positiva para el MMR	Categorías según codificación SIAE
Cultivos de control	Muestras microbiológicas solicitadas en el seguimiento de los pacientes en aislamiento	Categorías: tipos de muestras incluidos en GestLab (aplicación del Servicio de Microbiología)
Tiempo de antibiótico	Duración del tratamiento con antibióticos utilizado en los pacientes en aislamiento	Días de antibiótico
Fecha de inicio del aislamiento	Fecha de inicio de medidas de aislamiento de contacto	Fecha (DD-MM-YYYY)
Fecha fin del aislamiento	Fecha de fin de las medidas de aislamiento de contacto	Fecha (DD-MM-YYYY)
Motivo del fin del aislamiento	Causa de finalización de las medidas de aislamiento	Categorías: negativización, mejoría (>48 h sin diarrea, aplicable sólo a CD), alta hospitalaria o éxitus

SIAE: Sistema de información de atención especializada; CD: *Clostridium difficile*

3.2.5 Sistema de información de atención especializada

Finalmente, y como ya se señaló al comienzo de este apartado, en este estudio también se han tenido en cuenta datos del SIAE. Este sistema de información permite, a partir de los datos de estructura, recursos, actividad y demoras, elaborar una información relevante sobre la asistencia prestada en hospitalización, actividad quirúrgica, urgencias, actividad y demoras de consultas externas, hospital de día, actividad de trasplantes, así como un análisis de la estancia media e indicadores de casuística y funcionamiento.

Dado su potencial interés para interpretar los resultados, se analizó la evolución de los datos recogidos por el SIAE durante el periodo de años 2012-2016, y en particular durante el año 2014, en el que se prestó asistencia en dos emplazamientos diferentes (en el primer semestre en la antigua ubicación del HUCA y en el segundo en la nueva sede). De esta manera, fue posible valorar el impacto del traslado hospitalario en la evolución de los indicadores asistenciales, y estimar en qué medida esta evolución pudo influir en las otras variables de interés del estudio, especialmente en la incidencia de episodios de aislamiento.

Las variables que se consideraron, de forma adicional a las incluidas en el CMBD y sin formar parte de la base de datos final, fueron las siguientes:

- Altas totales
- Estancias totales
- Estancia media
- Éxitus
- Índice de mortalidad
- Necropsias
- Ingresos totales
    - Urgentes
    - Programados
- Ingresos totales / 1.000 habitantes

- Intervenciones quirúrgicas
  - Urgentes
  - Programadas
  - Trasplantes
- Intervenciones quirúrgicas / 1.000 habitantes
- Urgencias totales
- Procedentes de Atención Primaria
- Presión de urgencias
- Urgencias / día
- % urgencias ingresadas
- Urgencias totales / 1.000 habitantes
- Consultas de alta resolución
- Consultas totales / día hábil
- Consultas totales / 1.000 habitantes
- Tomografías axiales computarizadas totales / día hábil
- Resonancias nucleares magnéticas totales / día hábil
- Ecografías totales / día hábil

3.2.6 Variables incluidas en el análisis de datos

A pesar de que en los apartados previos se han recopilado todas las variables que formaron parte de los diferentes sistemas de información y/o registro, las variables definitivamente tenidas en cuenta en el análisis de datos fueron las que figuran en la tabla a continuación:

Tabla 7: Descripción de las variables del estudio.

Nombre	Naturaleza	Escala de medida
Edad	Cuantitativa, de razón	Años cumplidos
Sexo	Cualitativa, nominal	Hombre o mujer
Servicio	Cualitativa, nominal	Listado en Anexo IV
Fecha ingreso	Fecha	Día/mes/año
Fecha alta	Fecha	Día/mes/año
Fecha intervención	Fecha	Día/mes/año
Estancia	Cuantitativa, de razón	Días
Estancia preoperatoria	Cuantitativa, de razón	Días
Intervención quirúrgica	Cuantitativa, nominal	Sí o no
Tipo de ingreso	Cualitativa, nominal	Urgente, programado o CMA
Tipo de alta	Cualitativa, nominal	Domicilio, otro hospital, alta voluntaria, centro socio-sanitario o éxitus
Mortalidad	Cualitativa, nominal	Sí o no
Nº diagnósticos	Cuantitativa, de razón	De 1 a …
Nº procedimientos	Cuantitativa, de razón	De 1 a …
Nº técnicas	Cuantitativa, de razón	De 1 a …
GRD	Cualitativa, nominal	Listado en Anexo VI
Peso	Cuantitativa, de razón	Escala numérica
Coste	Cuantitativa, de razón	Euros
Aislamiento	Cualitativa, nominal	Sí o no
Fecha aislamiento	Fecha	Día/mes/año
Fecha fin aislamiento	Fecha	Día/mes/año
Días aislado	Cuantitativa, de razón	Días
Microorganismo causal	Cualitativa	Nombre
Tipo de muestra	Cualitativa	Nombre
Antibiótico	Cualitativa	Nombre

3.3 CONSIDERACIONES ÉTICAS

Todos los procedimientos seguidos para realizar esta investigación estuvieron de acuerdo con los estándares éticos de la Declaración de Helsinki de 1975, revisada en 2000. Específicamente, este estudio contó con la aprobación del Comité de Ética de la Investigación del Principado de Asturias.

Dado que se manejaron bases de datos administrativas y clínicas ya existentes y que no se solicitó información adicional a ninguna persona, no fue necesario obtener consentimiento informado de los individuos incluidos en este estudio.

En todo caso, ninguna información incluida en el estudio permite la identificación de los sujetos. Todos los datos personales fueron tratados de forma absolutamente confidencial y anónima, y fueron protegidos e incluidos en una base de datos que está sometida a la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal y a la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica.

3.4 ANÁLISIS DE LOS DATOS.

La gestión de las bases de datos se realizó utilizando herramientas del paquete Microsoft Office para Windows, específicamente Microsoft Access y Excel. Posteriormente, para la fusión y análisis de datos se utilizaron los programas R Commander v. 3.3.1 (R *Development Core Team*) y SPSS v. 24 (IBM Corp[258]).

Para la mayor parte de los análisis se utilizó la base de datos completa, es decir, todos los episodios de altas hospitalarias en el HUCA entre inicio de 2012 y final 2016 (N=168.544). Sin embargo, para cumplir con el objetivo relacionado con la comparación de las características clínico-asistenciales de aislados y no aislados, fue necesario seleccionar una muestra de no aislados de entre todos los episodios que formaron la base de datos completa. Dado que aislados y no aislados tenían características diferentes, la comparación de los grupos podía estar afectada por factores de confusión. Para tratar de mitigar el posible sesgo de selección y mejorar la comparabilidad de los grupos, se seleccionaron para cada caso (episodio de aislamiento), al menos dos controles (episodios que no precisaron aislamiento) emparejando por edad, sexo, año y GRD.

Este emparejamiento se realizó mediante el procedimiento *Propensity Matching*

(emparejamiento por propensión). De esta manera, se creó una base de datos con 5.996 registros, de los cuales 2.998 correspondían a no aislados y 2.998 a aislados. El objetivo del *Propensity Matching* fue seleccionar para cada aislado un no aislado que tenga elevada probabilidad de representarlo en las variables clave seleccionadas. Se utilizó el algoritmo del "vecino más cercano" y modelos de regresión logística[259].

Como se puede ver en las figuras que se muestran a continuación, el procedimiento logró un grupo de no aislados comparable al grupo de aislados.

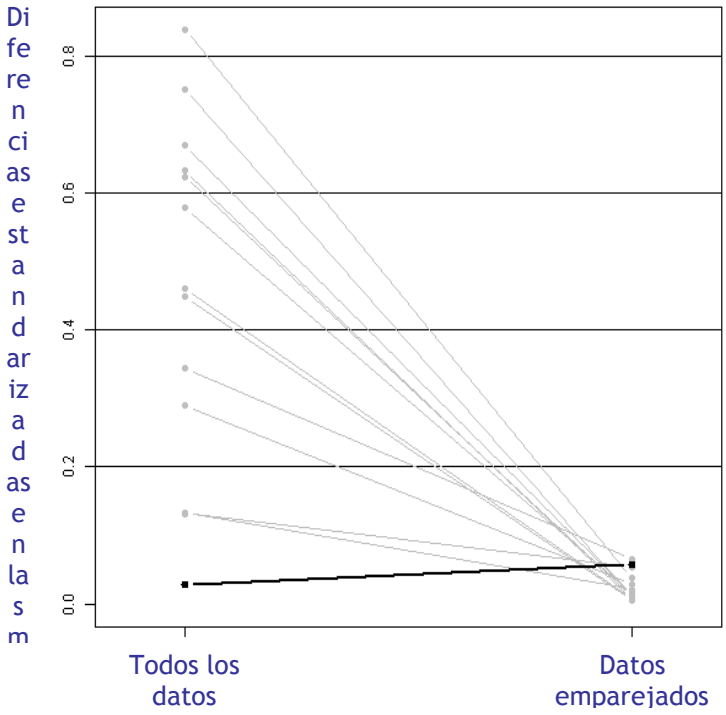


Figura 21: Diferencias estandarizadas en las medias antes y después del emparejamiento.

Figura 22: Diferencias antes y después (círculo negro) del emparejamiento en cada variable seleccionada.

En este caso, habría sido deseable poder emparejar por otras variables interesantes, especialmente el diagnóstico principal y el servicio de ingreso del episodio. Pero una base de datos con tantos registros y una variabilidad tan grande de diagnósticos y servicios hacen que el procedimiento sea poco eficaz en el emparejamiento. En todo caso, el GRD parece la variable de emparejamiento más determinante, en la medida en que es una medida indirecta del resto.

Se realizó un estudio descriptivo de cada variable, proporcionando medidas de posición como la media, o de dispersión como la desviación estándar (ds) para variables cuantitativas. Para variables de tipo cualitativo se proporcionaron las correspondientes distribuciones de frecuencias absolutas (n) y relativas (%). Para las comparaciones, se utilizó el test *t de Student* para muestras independientes con la *corrección de Welch*, ante la falta de homocedasticidad o igualdad de varianzas, para estudiar las diferencias de las variables cuantitativas entre dos grupos. Las asociaciones entre variables de tipo cualitativo se evaluaron a través del test *Chi Cuadrado de Pearson* o del test de *Fisher*, según se verifique o no la condición sobre las frecuencias esperadas.

La incidencia de aislamientos del periodo se estudió de dos maneras, por un lado, utilizando proporciones de incidencia (aislados / todos los episodios) y, por el otro, utilizando tasas de incidencia. Las tasas o densidades de incidencia se calcularon teniendo en cuenta el número de aislamientos en relación al sumatorio de días de estancia por cada episodio de ingreso (tiempo-episodio).

En todos los casos, solo se consideraron estadísticamente significativos aquellos p-valores<0,05.

RESULTADOS

4. RESULTADOS

4.1 EL HOSPITAL UNIVERSITARIO CENTRAL DE ASTURIAS COMO HOSPITAL DE REFERENCIA PARA EL ÁREA SANITARIA IV y EL PRINCIPADO DE ASTURIAS.

El HUCA es, además de hospital de referencia del Principado de Asturias, el hospital de cabecera del área sanitaria IV según el mapa sanitario asturiano. También es centro de referencia para las enfermedades respiratorias de origen laboral (Instituto Nacional de Silicosis) y centro docente para las titulaciones de Ciencias de la Salud de la Universidad de Oviedo y para la formación sanitaria especializada.

Figura 23: Mapa sanitario del Principado de Asturias. Distribución por áreas sanitarias (número romanos). (Imagen tomada de Padrón Municipal 2015, según el Mapa Sanitario de Asturias[260]).

El HUCA ofrece cobertura sanitaria como hospital de área a los residentes en el área IV (Figura 24a), que suelen representar a un tercio de toda la población asturiana (alrededor de 340.000 habitantes).

Según datos del padrón municipal del año 2015[260], en el área sanitaria IV residían 336.273 personas, de las cuales 159.504 eran hombres y 176.769 mujeres. La distribución según grupos de edad de esta población está representada en la pirámide poblacional (Figura 24b).

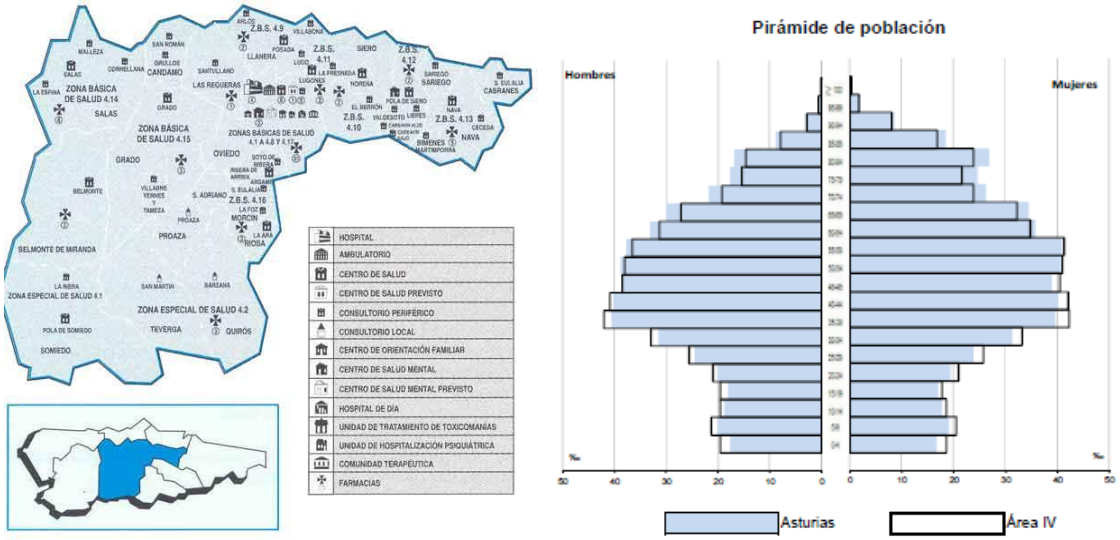


Figura 24: Detalle de recursos sanitarios (24a) y pirámide de población (24b) del área sanitaria IV. (Imagen tomada de Padrón Municipal 2015, según el Mapa Sanitario de Asturias[260]).

En el área sanitaria IV residían en 2015 16.256 personas cuyo país de origen estaba en el extranjero. El ranking de nacionalidades extranjeras lo ocupaban Rumanía, Paraguay y Marruecos (Figura 25). La procedencia de la población extranjera residente en el Principado de Asturias y más concretamente en el área IV, pueden jugar un papel importante en la transmisión y diseminación de MMR a nivel internacional, produciéndose este efecto en ambas direcciones: tanto por cepas seleccionadas en los países de origen que pueden ser importadas al nuestro, como por cepas seleccionadas en España que podrían diseminarse en diferentes países con motivo de los viajes periódicos de reagrupamiento familiar. Pero habitualmente no va a ser esta la vía de diseminación de una cepa de MMR, aunque están descritos diversos brotes por viajeros. Además, en nuestro caso, lo que estudiamos es la transmisión intrínseca al hospital y específicamente si ésta puede haberse incrementado con motivo del traslado del hospital.

Nacionalidad	Ambos sexos		Hombres		Mujeres	
	Número	%	Número	%	Número	%
TOTAL	**16.256**	***100,00***	**7.589**	***46,68***	**8.667**	***53,32***
Alemania	**184**	***1,13***	85	*0,52*	99	*0,61*
Bulgaria	**244**	***1,50***	110	*0,68*	134	*0,82*
Francia	**229**	***1,41***	107	*0,66*	122	*0,75*
Italia	**453**	***2,79***	260	*1,60*	193	*1,19*
Polonia	**161**	***0,99***	78	*0,48*	83	*0,51*
Portugal	**757**	***4,66***	431	*2,65*	326	*2,01*
Reino Unido	**319**	***1,96***	179	*1,10*	140	*0,86*
Rumanía	**3.378**	***20,78***	1.473	*9,06*	1.905	*11,72*
Ucrania	**406**	***2,50***	131	*0,81*	275	*1,69*
Marruecos	**1.052**	***6,47***	615	*3,78*	437	*2,69*
Senegal	**716**	***4,40***	646	*3,97*	70	*0,43*
Cuba	**328**	***2,02***	150	*0,92*	178	*1,09*
República Dominicana	**489**	***3,01***	189	*1,16*	300	*1,85*
Argentina	**289**	***1,78***	123	*0,76*	166	*1,02*
Brasil	**949**	***5,84***	232	*1,43*	717	*4,41*
Colombia	**765**	***4,71***	297	*1,83*	468	*2,88*
Ecuador	**795**	***4,89***	430	*2,65*	365	*2,25*
Paraguay	**1.057**	***6,50***	313	*1,93*	744	*4,58*
Venezuela	**311**	***1,91***	122	*0,75*	189	*1,16*
China	**619**	***3,81***	297	*1,83*	322	*1,98*
Resto	**2.755**	***16,95***	1.321	*8,13*	1.434	*8,82*

Figura 25: Procedencia de la población extranjera del área sanitaria IV del Principado de Asturias. (Imagen tomada de Padrón Municipal 2015, según el Mapa Sanitario de Asturias[260]).

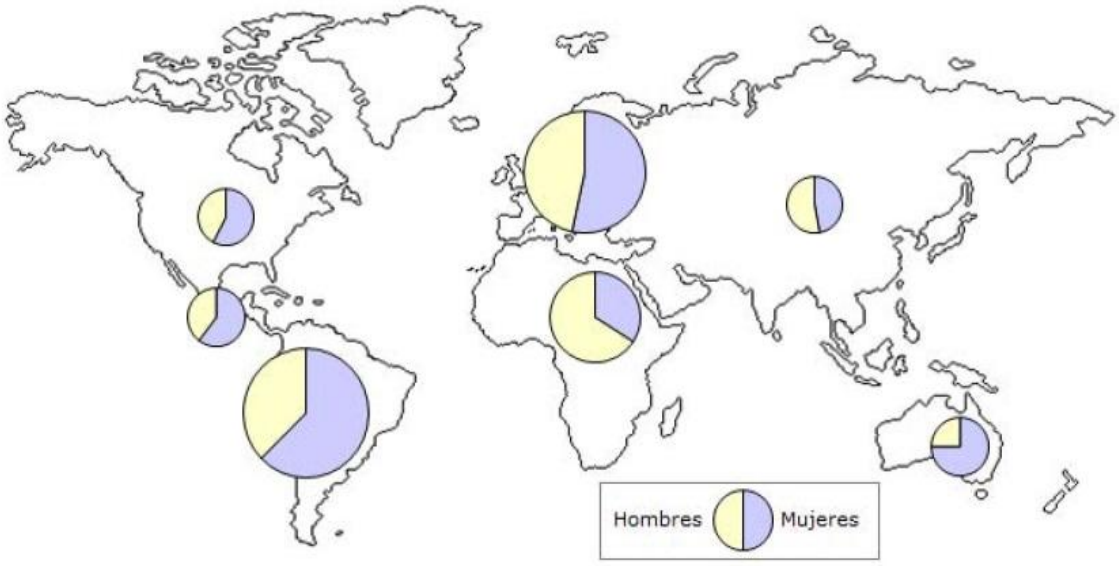


Figura 26: Distribución de la población extranjera según sexo y región mundial de procedencia. (Imagen tomada de Padrón Municipal 2015, según el Mapa Sanitario de Asturias[260]).

El traslado del antiguo HUCA al nuevo no sólo supuso un cambio de sede, sino fundamentalmente un cambio significativo de estructura, de modo que se pasó de 16 edificios con equipamientos dispersos y duplicados a un solo edificio, como se refleja en la figura 27.

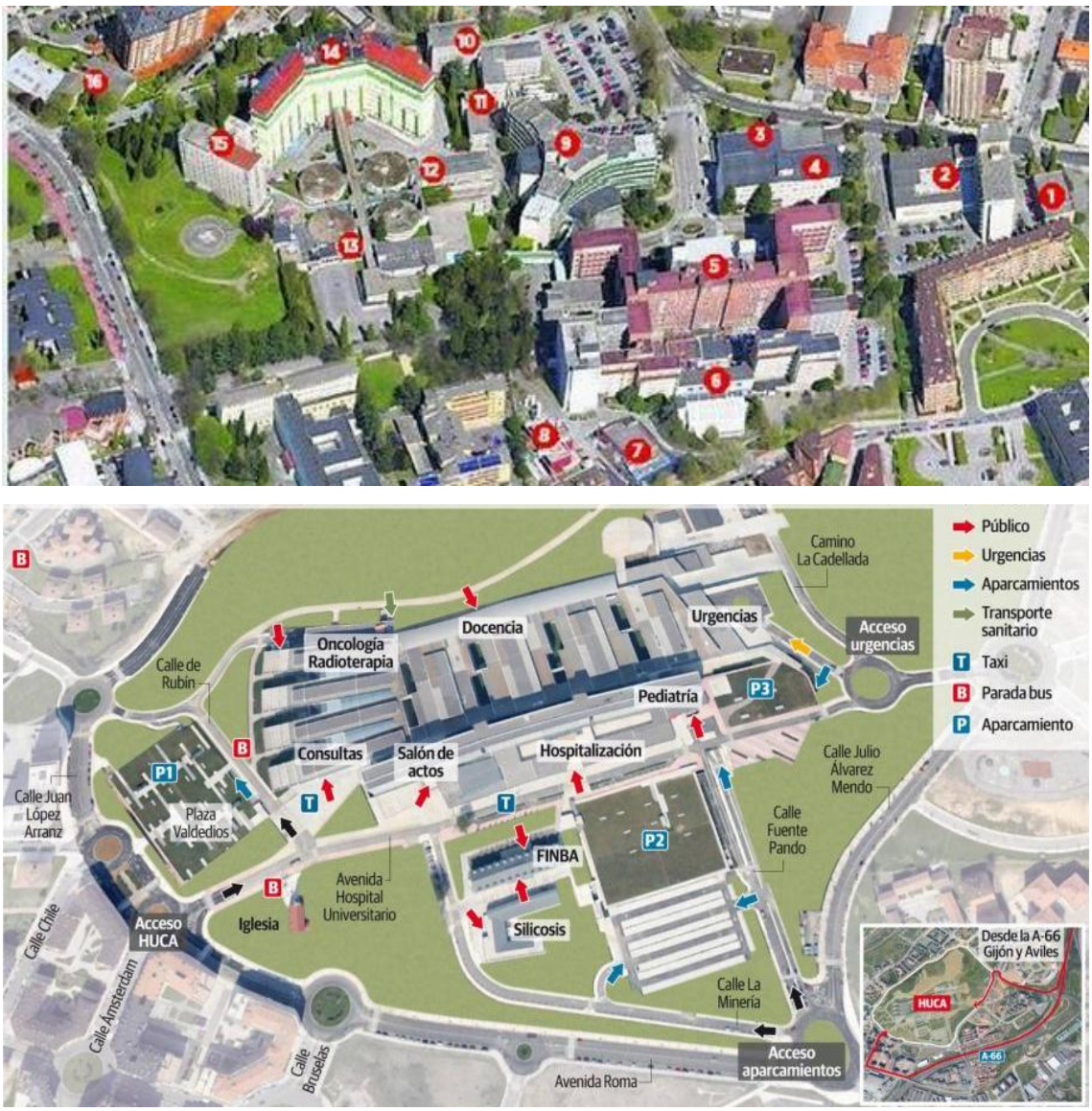


Figura 27: Conjunto de edificaciones que formaban la sede del antiguo HUCA (27a) y edificio único de la nueva sede (27b). (Imágenes tomadas de 'Google Images').

En la antigua sede, el servicio de Medicina Preventiva y Salud Pública se hallaba ubicado en la 7ª planta del edificio de Rehabilitación (edificio 6), mientras que el Servicio de Microbiología se situaba en el edificio señalado como 12 (Figura 27a). Este aspecto es de especial importancia, por su efecto sobre la fluidez y agilidad de transmisión de la

información microbiológica sobre MMR, cuestiones en las que se basan las indicaciones de aislamiento de pacientes por parte del servicio de Medicina Preventiva y Salud Pública.

Sin embargo, el nuevo HUCA se concibió como un edificio único, con áreas funcionales diferenciadas también por la arquitectura. Se distingue el edificio de hospitalización en la fachada sur de la construcción, al norte el área de docencia universitaria, al oeste las consultas externas y al este las urgencias con fácil acceso a las principales vías de comunicación (Figura 27b). En la actualidad, el servicio de Medicina Preventiva y Salud Pública se halla situado en la planta N-1, sector Z5. El Área de Laboratorios, en la que se incluye el Servicio de Microbiología, está igualmente situado en la planta N-1, sector Z3.

Aunque señalar las diferencias entre las sedes antigua y nueva del HUCA no es el objetivo de esta investigación, indudablemente es necesario resaltar aquellas que supusieron un cambio profundo en la organización, por la influencia que tuvieron en la gestión de los aislamientos de pacientes y en la potencial transmisión cruzada de MMR.

Atendiendo al esquema general de las investigaciones científicas, quizá estos aspectos deberían haber quedado reflejados en otros apartados de esta tesis doctoral (Introducción o Metodología), dado que ayudan a justificar el trabajo y sirven para explicar la variable que distingue entre antiguo y nuevo HUCA. Además, no constituyen, *sensu stricto*, resultados originales de la investigación. Sin embargo, con el único objetivo de mejorar la inteligibilidad de los resultados y su posterior discusión, se ha preferido incluirlos en este apartado.

Especialmente destacables son aspectos relacionados con la gestión hospitalaria y, en particular, con la rotación intrahospitalaria, la estancia, las intervenciones quirúrgicas, etc.

La tabla 8 refleja dos cambios trascendentales, como son el cambio de gestión de la asistencia sanitaria de formato papel a formato electrónico y el cambio de contrato de la empresa de limpieza, tras prestar servicios la misma empresa durante más de 15 años en las dependencias del antiguo HUCA.

Tabla 8: Diferencias en la gestión de las sedes del HUCA.

	Antiguo HUCA		Nuevo HUCA	
Sistema de gestión edificios	SESPA		Cesión GISPASA	
Sistema de registro de la asistencia	Formato papel		Formato electrónico	
Sistema de Limpieza Hospitalaria	'Doble cubo' (EULEN)		'Microfibra' (LACERA)	
	2012	2013	2015	2016
Camas instadas	1.220	1.122	987	987
Camas en funcionamiento	1.076	1.044	944	953
Quirófanos instalados	30	30	33	33
En funcionamiento programados	24,4	24,4	25,9	26,1
En funcionamiento urgentes	1,6	1,4	1,3	1,3

También se puede observar que, tanto el número de camas como de quirófanos funcionantes, se vieron afectados de forma clara por el traslado hospitalario, siendo el 2014 el año con un número menor de recursos -937 camas y 23,4 quirófanos- respecto a años anteriores.

Por el particular interés que la gestión de camas tiene en el contexto de la gestión de los aislamientos, la tabla 9 recoge datos de infraestructura del año 2014 de forma más detallada. Como se puede observar, durante los meses de junio y julio de este año, los ajustes que se debieron realizar fueron decisivos para poder llevar a cabo el traslado.

Tabla 9: Camas y quirófanos disponibles y funcionantes al mes durante 2014.

	Ene	Feb	Mar	Abr	May	Jun	Jul	Ago	Sept	Oct	Nov	Dic	Acum
Camas Instaladas	1.051	1.051	1.051	1.018	1.018	**1.018**	**982**	982	982	982	982	982	**1.008**
Funcionantes	999	1.023	1.026	998	937	**749**	**828**	845	939	973	978	966	**938**
Quirófanos	30	30	30	30	30	**30**	**33**	33	33	33	33	33	**31,5**
Funcionando programados	25,8	27,5	27,5	26,0	21,0	**12,0**	**18,2**	18,4	20,4	30,1	29,8	24,1	**23,4**
Funcionando urgentes	1,4	1,7	1,4	1,7	1,5	**1,8**	**1,6**	1,7	1,6	1,9	1,7	1,3	**1,6**

El ajuste estructural del paso del antiguo HUCA al nuevo HUCA fue importante, de modo que, de 1.044 camas en funcionamiento en 2013, se pasó a 937 camas funcionantes en el mes de mayo 2014, hasta llegar a 983 en 2016. Este ajuste repercutió en los aislamientos de pacientes por la escasez de camas individuales disponibles, lo que obligó a aislar por cohortes.

Respecto a los quirófanos, el HUCA disponía de 30 quirófanos instalados en los años 2012 y 2013 (en el antiguo HUCA) frente a los 33 instalados a partir de julio de 2014. Los quirófanos funcionantes programados evolucionaron anualmente del siguiente modo: 24,4 (2012), 24,4 (2013), 23,4 (2014), 25,9 (2015) y 26,1 (2016). Por tanto, en 2016, los quirófanos funcionantes programados pasaron a ser casi dos más que en el antiguo HUCA, lo cual generó una necesidad de camas específicas para las hospitalizaciones procedentes de cirugía programada.

La organización sanitaria tuvo que gestionarse de modo que pudiera absorber la actividad derivada de la cirugía con un menor número de camas, optimizando los recursos de los que dispone el nuevo HUCA.

4.2 CARACTERÍSTICAS ASISTENCIALES DEL HUCA DURANTE EL PERIODO 2012-2016.

Los datos reflejados en la tabla 10 han sido elaborados a partir de la información seleccionada del SIAE. Su objetivo es mostrar la evolución anual, en el periodo de estudio, de los datos asistenciales del HUCA que tienen interés para interpretar otros resultados.

Como se puede observar, las principales diferencias del hospital en sus diferentes sedes, a nivel de actividad se caracterizan por:

- Crecimiento de la actividad en el servicio de urgencias.
- Crecimiento de la actividad en consultas externas.
- Crecimiento de pruebas diagnósticas radiológicas.
- Crecimiento de la actividad quirúrgica, a expensas fundamentalmente de la actividad de la cirugía mayor ambulatoria.

El nuevo HUCA funciona con un mayor nivel de consultas de alta resolución y con una actividad del servicio de urgencias creciente respecto al antiguo hospital.

Tabla 10: Datos asistenciales del HUCA en el periodo 2012-16 (SIAE).

	2012	2013	2014	2015	2016
Altas Totales, n	35.076	34.505	31.367	32.976	34.336
Estancias Totales, n	317.109	312.180	286.222	303.139	305.130
Estancia media, días	9,0	9,1	9,1	9,2	8,9
Índice de ocupación, %	80,5	81,9	83,6	88	87,5
Éxitus (Hospitalización+Urgencias), n	1.828	1.772	1.767	1.821	1.776
Éxitus, %	5,21	5,13	5,63	5,52	5,17
Índice mortalidad hospitalización	4,8	4,7	5,1	4,8	4,7
Necropsias, n (%)	117(6,4)	113 (6,4)	130 (7,4)	121 (6,6)	135 (7,6)
Ingresos totales, n	35.242	34.310	31.371	32.911	34.336
Urgentes, n	22.536	21.576	20.838	22.139	23.246
Programados, n	12.706	12.734	10.533	10.772	11.090
Ingresos totales / 1.000 habitantes	104,1	102,6	93,1	98,7	103,7
Reingresos, n	10.813	10.487	9.158	10.028	7.216
Reingresos, %	30,8	30,4	29,2	30,4	21,0
Intervenciones quirúrgicas, n	13.650	13.597	11.904	12.659	12.965

Urgentes, n	3.933	3.885	3.570	3.604	3.670
Programadas, n	9.717	9.712	8.334	9.055	9.295
Trasplantes, n	243	243	222	219	208
Rendimiento quirófanos programados, %	74,49	78,28	--	--	72,71
Intervenciones quirúrgicas / 1.000 hab.	57,6	58,6	52,3	57,6	60,6
Urgencias totales, n	140.104	136.123	130.409	135.788	144.548
Procedentes de AP, n	--	--	26.369	27.627	28.570
Urgencias / día	382,8	372,9	357,3	372,0	394,9
Presión urgencias, %	63,9	62,9	66,4	67,3	67,7
Urgencias ingresadas, %	15,2	14,8	15	15,2	14,9
Readmisión a las 72 h, n	7,17	6,7	6	5,9	6
Ingresos tras readmisión en urgencias, %	19,2	20,0	21,2	23,4	21,9
Urgencias totales / 1.000 habitantes	414	407	387,2	407,1	436,4
Consultas de alta resolución, n	6.336	2.322	1.933	3.984	8.435
Consultas totales / día hábil	2.395,9	2.368,9	2.177,9	2.313,7	2.376,3
Consultas totales / 1.000 habitantes	1.784,2	1.784,9	1.629,4	1.748,1	1.808,0
TAC totales / día hábil	155,5	162,4	163	161	177,3
RMN totales / día hábil	55,6	57,8	67,7	87,5	96,0
ECO totales / día hábil	155,2	154,3	142,2	167	168,3

AP: atención primaria; TAC: tomografía axial computarizada; RNM: resonancia nuclear magnética; ECO: Ecografía

La tabla11 muestra un análisis más detallado de la estancia media según datos del SIAE. Se puede observar como los cambios en la actividad que se produjeron con el traslado de sede apenas han tenido repercusión sobre la estancia media. La estancia media fue máxima en las unidades médicas y mínima en las obstétricas. La estancia de los aislados fue entre 40 y 50 días superior a la de los no aislados, y supusieron una proporción de estancias

consumidas siete veces mayor que la de los pacientes no aislados. Finalmente, continúa habiendo un porcentaje de estancias evitables muy elevado.

Tabla 11: Análisis de la evolución anual de las estancias medias en el HUCA.

	2012	2013	2014	2015	2016
Altas totales, n	35.076	34.505	31.367	32.976	34.336
Estancia media, días	9,0	9.1	9.1	9,2	8,9
Área médica	8,82	8,59	8,34	8,78	8,79
Área quirúrgica	8,14	8,4	8,04	8,2	7,74
Área pediatría	3,91	4,03	3,93	4,48	3,92
Área neonatología	7,75	6,89	7,23	6,28	6,74
Área obstetricia	3,65	3,77	3,87	3,52	3,36
Área UVI	7,68	7,75	6,75	6,82	6,42
Estancias evitables, %	9,53	10,23	8,02	10,96	12,22
Estancia media no aislados	8,46	8,56	8,45	8,55	8,38
Estancia media aislados	68,80	64,92	53,44	56,28	49,38

Con respecto a la situación de los aislamientos, además de su evidente estancia media superior, también se observa como la frecuencia absoluta de aislados y la incidencia acumulada se incrementaron significativamente ($p<0,001$) con los años durante el periodo del estudio (figuras 28 y 29).

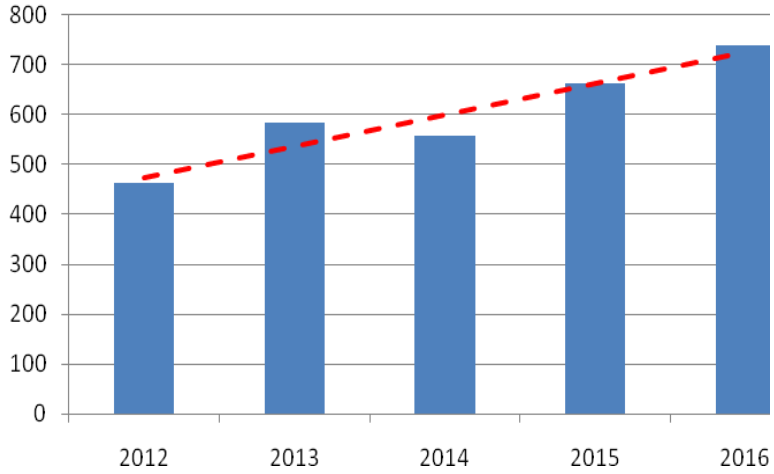


Figura 28: Evolución del número absoluto de aislados.

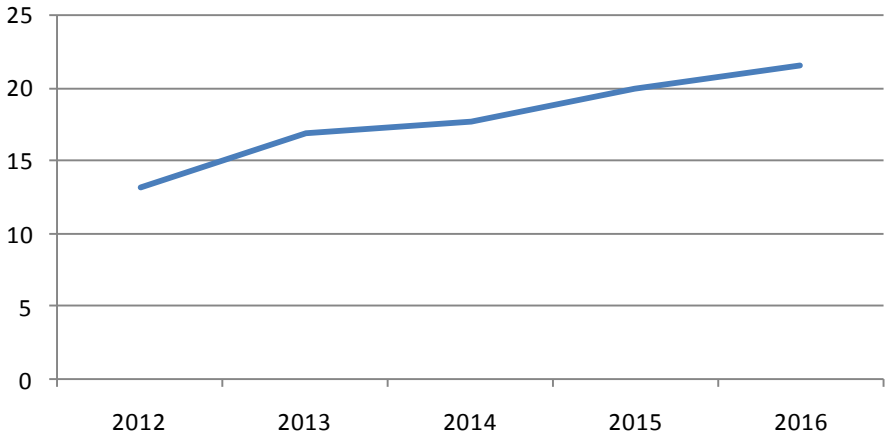


Figura 29: Evolución de la incidencia acumulada de aislamientos (aislados / 1.000 ingresos).

En la tabla 12 se muestran con mayor detalle algunos de los resultados previos sobre la evolución anual de episodios y estancias en función de si el paciente había sido aislado o no. El número total de aislados se incrementó aproximadamente un 60% entre 2012 y 2016, y la densidad de incidencia aumentó un 63,8% en el mismo periodo.

Tabla 12: Evolución de episodios y estancias según tipo de paciente, y evolución de la incidencia de aislamientos.

	2012	2013	2014	2015	2016	Total
Pacientes no aislados						
Episodios, n	34.697	33.987	30.899	32.415	33.548	**165.546**
Estancias, n	293.503	290.839	260.947	276.973	281.252	1.403.514
Estancia media, días	**8,46**	**8,56**	**8,45**	**8,55**	**8,38**	**8,48**
Pacientes aislados						
Episodios, n	462	582	556	660	738	**2.998**
Estancias, n	31.790	37.789	29.710	37.146	36.446	172.881
Estancia media, días	**68,80**	**64,92**	**53,44**	**56,28**	**49,38**	**57,66**
Pacientes totales						
Episodios, n	35.159	34.569	31.455	33.075	34.286	**168.544**
Estancias, n	325.293	328.628	290.657	314.119	317.698	1.576.395
IA (aislados / 1.000 ingresos)	13,14	16,84	17,68	19,95	21,52	17,79
DI (aislados / 1.000 estancias)	1,42	1,77	1,91	2,10	2,32	1,90

IA: incidencia acumulada; DI: densidad de incidencia

Además, como se señaló previamente, la diferencia entre los días de estancia media de los pacientes con o sin aislamiento fue notable. Sin embargo, esta diferencia tendió a decrecer desde 2012 a 2106, debido a la disminución de la estancia media de los pacientes aislados y al mantenimiento en los no aislados (figura 30). La diferencia fue máxima en 2012, con alrededor de 60 días de diferencia, y mínima en 2016, con aproximadamente 40 días.

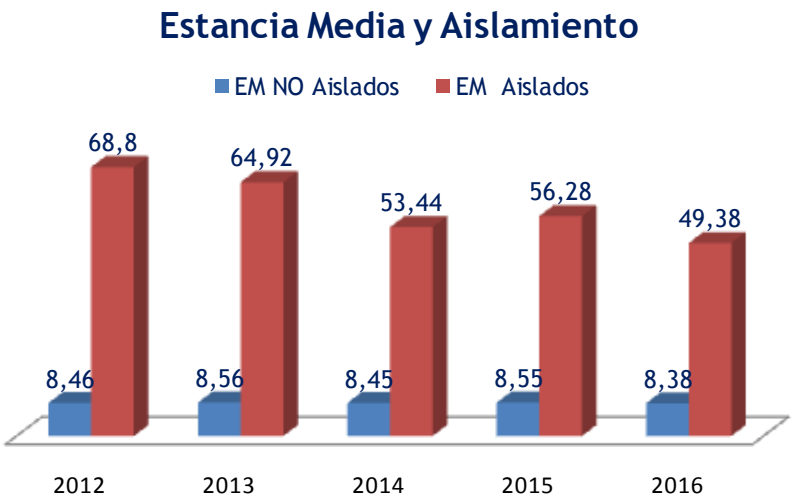


Figura 30: Evolución de la estancia media de los pacientes aislados (granate) y no aislados (azul).

4.3 CARACTERISTICAS GENERALES DE LOS EPISODIOS DE HOSPITALIZACIÓN 2012-2014 vs 2014-2016

En este apartado se describen las características generales de la muestra de este estudio para que, de esta manera, se puedan comprender algunos de los resultados referidos exclusivamente a los episodios de aislamiento.

Como se puede apreciar en la tabla 13, el número de altas se mantiene relativamente constante a lo largo de los años incluidos en el estudio, con el mínimo coincidiendo con el año del traslado. El número de altas en el periodo 2012-2014 (antiguo HUCA) fue ligeramente superior al del periodo 2014-2016 (nuevo HUCA). También se puede observar que, en función de los diferentes sistemas de información utilizados, existen cambios en los datos.

En este trabajo, la base de datos definitiva resultó de la fusión de los datos que obraban en el CMBD, de los GRD y en la base de datos de aislamientos del Servicio de Medicina Preventiva y Salud Pública. El resultado final es una base de datos mayor que la que obtendríamos utilizando cualquiera de estos registros por separado.

Tabla 13: Altas de pacientes según año y base de datos utilizada.

	2012	2013	2014	2015	2016	Total
Altas totales SIAE	35.076	34.505	31.367	32.976	34.336	168.260
Altas registro CMBD	35.074	34.469	31.359	32.972	34.150	168.024
Casos hospitalizados codificados	35.012	34.394	31.330	32.652	33.501	166.889
Altas (CMBD+GRD+Aislamientos)	35.159	34.569	31.455	33.075	34.286	168.544

Como se señaló al principio del epígrafe "Sujetos y Método", la población total que se incluyó en esta investigación se corresponde con las 168.544 altas del periodo 2012-16. En todo este periodo se contabilizaron 2.998 episodios de aislamiento, el 1,8% de toda la población. El 45,8% de estos aislamientos se produjo en el antiguo HUCA (n=1.372) y el 54,2% restante en el nuevo (n=1.626) (tabla 2).

La estancia media de los pacientes incluidos fue diferente entre ambas sedes. En el nuevo HUCA los pacientes permanecen menos días ingresados (diferencia de medias= -0,22 días). La estancia pre-quirúrgica fue similar en ambas sedes (tabla 14).

Tabla 14: Días de estancia por paciente según sede del HUCA.

	Antiguo HUCA	Nuevo HUCA	p-valor
Estancia media, días (ds)	9,46 (15,78)	9,24 (14,08)	0,002
Estancia media pre-quirúrgica, días (ds)	3,17 (7,75)	3,24 (8,87)	0,282

En términos generales, ingresaron más hombres que mujeres. Por periodos, se mantiene constante estas diferencias por sexos, a favor de los hombres, aunque no fueron estadísticamente significativas (tabla 15). La edad media de los pacientes ingresados en el antiguo HUCA (60,1 años; ds: 23,9) fue significativamente mayor (p<0,001) que la de aquellos ingresados en el nuevo HUCA que los hombres (57,8 años; ds: 24,0).

Tabla 15: Distribución de la muestra total por sexo según sede del HUCA.

	Antiguo HUCA	Nuevo HUCA	p-valor
Hombres, n (%)	44.359 (52,0)	43.171 (51,9)	0,701
Mujeres, n (%)	40.980 (48,0)	40.034 (48,1)	

En el nuevo HUCA se han producido cambios importantes en cuanto a la tipología del ingreso (Figura 31). Por un lado, han aumentado los ingresos urgentes (p<0,001) y, por otro lado, han disminuido los ingresos procedentes de cirugía mayor ambulatoria (CMA) (p<0,001), que se pueden considerar ingresos no esperados.

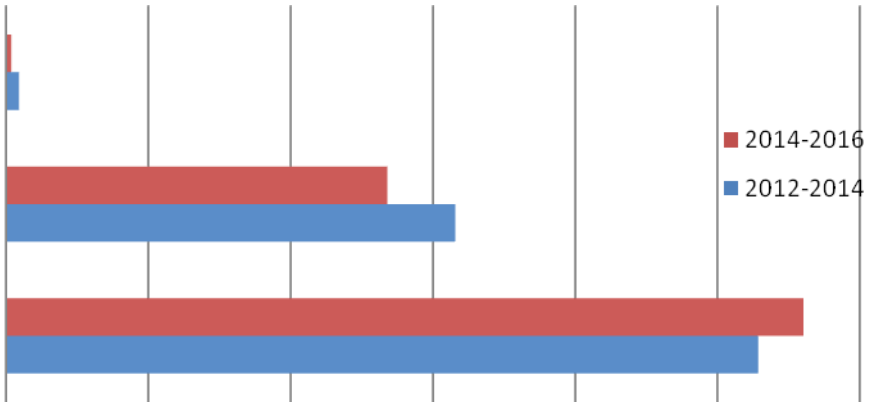


Figura 31: Ingresos por procedencia según sede del HUCA (en rojo el nuevo HUCA y en azul antiguo HUCA).

Además, también existieron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al porcentaje de cirugías según periodo. En el antiguo HUCA se intervino quirúrgicamente al 38,1% de la población mientras que esta proporción fue del 35,8% en la nueva sede (p<0,001).

Se han encontrado también diferencias reseñables en los 25 primeros GRDs correspondientes a una u otra sede del HUCA (tablas 16 y 17).

Estas diferencias conviene tenerlas en consideración, ya que pueden ser en parte responsables de las diferencias en la incidencia de aislamientos. En el segundo periodo (nuevo HUCA), aparecieron un número no desdeñable de altas que el agrupador asignó al GRD 70, es decir, de carácter inespecífico. Aunque lo siguiente procede comentarlo en el apartado Discusión, como no fue un objetivo de este trabajo y puede quedar poco claro más adelante, conviene señalar aquí que esto probablemente se debió a las dificultades de codificación que aparecieron con la nueva herramienta informática del nuevo HUCA y al cambio a la CIE-10-MC.

Tabla 16: Listado de los 25 principales GRDs en el antiguo HUCA.

		Frecuencia	%
167	APENDICECTOMIA SIN DIAGNOSTICO PRINCIPAL COMPLICADO SIN CC	5588	6,55%
541	NEUMONÍA SIMPLE Y OTROS TRAST.RESPIRATORIOS EXC. BRONQUITIS Y ASMA CON C(	2470	2,89%
373	PARTO VAGINAL SIN COMPLICACIONES	2155	2,53%
372	PARTO VAGINAL CON COMPLICACIONES	2151	2,52%
127	INSUFICIENCIA CARDIACA Y SHOCK	1102	1,29%
14	ICTUS CON INFARTO	905	1,06%
410	QUIMIOTERAPIA	860	1,01%
371	CESAREA, SIN COMPLICACIONES	789	0,92%
116	OTRAS IMPLANTACIONES DE MARCAPASOS CARDIACO PERMANENTE	721	0,84%
82	NEOPLASIAS RESPIRATORIAS	709	0,83%
88	ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRONICA	682	0,80%
359	PROC. SOBRE UTERO Y ANEJOS POR CA.IN SITU Y PROCESO NO MALIGNO SIN CC	677	0,79%
544	ICC Y ARRITMIA CARDIACA CON CC MAYOR	676	0,79%
101	OTROS DIAGNOSTICOS DE APARATO RESPIRATORIO CON CC	674	0,79%
105	PROC. SOBRE VALV. CARDIACAS Y OTROS PROC. CARDIOTORACICOS MAYORES SIN CA	638	0,75%
430	PSICOSIS	638	0,75%
2	CRANEOTOMIA EDAD>17 SIN CC	633	0,74%
557	TRASTORNOS HEPATOBILIARES Y DE PANCREAS CON CC MAYOR	630	0,74%
112	PROCEDIMIENTOS CARDIOVASCULARES PERCUTANEOS, SIN IAM, INSUFICIENCIA CARD	622	0,73%
818	SUSTITUCION DE CADERA EXCEPTO POR COMPLICACIONES	590	0,69%
55	PROCEDIMIENTOS MISCELANEOS SOBRE OIDO, NARIZ, BOCA Y GARGANTA	586	0,69%
311	PROCEDIMIENTOS TRANSURETRALES SIN CC	581	0,68%
209	SUSTITUCION ARTICULACION MAYOR EXCEPTO CADERA Y REIMPLANTE MIEMBRO INFE	567	0,66%
344	OTROS PROC.QUIRURGICOS DE AP.GENITAL MASC. PARA NEOPLASIA MALIGNA	555	0,65%
886	OTROS DIAGNÓSTICOS ANTEPARTO SIN PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO	543	0,64%
Otros		64185	75,21%

Tabla 17: Listado de los 25 principales GRDs en el nuevo HUCA.

		Frecuencia	%
373	PARTO VAGINAL SIN COMPLICACIONES	2412	2,90%
541	NEUMONÍA SIMPLE Y OTROS TRAST.RESPIRATORIOS EXC. BRONQUITIS Y ASMA CON CC MAYOR	2135	2,57%
372	PARTO VAGINAL CON COMPLICACIONES	1729	2,08%
470	No agrupable	1432	1,72%
105	PROC. SOBRE VALV. CARDIACAS Y OTROS PROC. CARDIOTORACICOS MAYORES SIN CAT. CARD	1144	1,37%
127	INSUFICIENCIA CARDIACA Y SHOCK	1054	1,27%
410	QUIMIOTERAPIA	856	1,03%
14	ICTUS CON INFARTO	848	1,02%
430	PSICOSIS	758	0,91%
2	CRANEOTOMIA EDAD>17 SIN CC	751	0,90%
854	PROCEDIMIENTO CARDIOVASCULAR PERCUTANEO CON STENT LIBERADOR DE FARMACO, SIN I	678	0,81%
167	APENDICECTOMIA SIN DIAGNOSTICO PRINCIPAL COMPLICADO SIN CC	669	0,80%
101	OTROS DIAGNOSTICOS DE APARATO RESPIRATORIO CON CC	659	0,79%
371	CESAREA, SIN COMPLICACIONES	650	0,78%
208	TRASTORNOS DEL TRACTO BILIAR SIN CC	635	0,76%
82	NEOPLASIAS RESPIRATORIAS	612	0,74%
311	PROCEDIMIENTOS TRANSURETRALES SIN CC	612	0,74%
544	ICC Y ARRITMIA CARDIACA CON CC MAYOR	603	0,72%
359	PROC. SOBRE UTERO Y ANEJOS POR CA.IN SITU Y PROCESO NO MALIGNO SIN CC	587	0,71%
75	PROCEDIMIENTOS TORACICOS MAYORES	557	0,67%
853	PROCEDIMIENTO CARDIOVASCULAR PERCUTANEO CON STENT LIBERADOR DE FARMACO, CON	546	0,66%
219	PROC. EXTR.INFERIOR Y HUMERO EXC. CADERA,PIE,FEMUR EDAD>17 SIN CC	534	0,64%
818	SUSTITUCION DE CADERA EXCEPTO POR COMPLICACIONES	528	0,63%
209	SUSTITUCION ARTICULACION MAYOR EXCEPTO CADERA Y REIMPLANTE MIEMBRO INFERIOR, EX	524	0,63%
89	NEUMONIA SIMPLE Y PLEURITIS EDAD>17 CON CC	522	0,63%
Otros		61170	73,52%

La categoría diagnóstica mayor fue, sin embargo, perfectamente superponible en ambos periodos (Anexo VII). Los diagnósticos varían en el orden de frecuencia (oscilan los números de casos, pero son básicamente los mismos en 2012-14 respecto a 2014-16). La literalidad de los códigos se puede consultar en el Anexo VIII.

Tabla 18: Distribución de frecuencias de los diagnósticos principales según sede del HUCA.
(Ver descripción de los códigos en el Anexo VIII).

Antiguo HUCA			Nuevo HUCA		
	Frecuencia	%		Frecuencia	%
658.11	1346	1,58%	V58.11	767	0,92%
414.01	1336	1,57%	658.11	766	0,92%
645.11	1161	1,36%	414.01	715	0,86%
491.21	1121	1,31%	424.1	699	0,84%
V58.11	1101	1,29%	645.11	687	0,83%
486	1096	1,28%	486	677	0,81%
519.8	1020	1,20%	519.8	646	0,78%
185	915	1,07%	540.9	600	0,72%
540.9	883	1,03%	599.0	576	0,69%
428.0	866	1,01%	428.0	536	0,64%
599.0	863	1,01%	J18.9	469	0,56%
434.91	764	0,90%	491.21	453	0,54%
424.1	753	0,88%	J98.8	441	0,53%
411.1	713	0,84%	434.91	438	0,53%
669.51	629	0,74%	N39.0	438	0,53%
715.36	575	0,67%	I50.9	383	0,46%
577.0	502	0,59%	Z51.11	376	0,45%
415.19	499	0,58%	O48.0	375	0,45%
162.9	490	0,57%	I35.0	350	0,42%
410.71	489	0,57%	411.1	341	0,41%
434.11	462	0,54%	415.19	337	0,41%
431	449	0,53%	577.0	335	0,40%
715.35	438	0,51%	715.36	322	0,39%
722.10	417	0,49%	K35.80	315	0,38%
188.9	405	0,47%	I25.10	301	0,36%
Otros	66046	77,39%	Otros	69465	83,49%
	85339			**83205**	

En la siguiente tabla se muestran, en dos columnas diferenciadas, el ranking de servicios según porcentaje de pacientes ingresados en ambos periodos (tabla 19). Existieron diferencias en la mayoría de servicios. Los servicios marcados en color verde, aumentaron significativamente (p<0,001) sus procesos asistenciales en el nuevo HUCA con respecto al antiguo.

Tabla 19: Pacientes según servicio y sede del HUCA.

Antiguo HUCA			Nuevo HUCA		
Servicio	Frecuencia	Porcentaje	Servicio	Frecuencia	Porcentaje
CGD	7143	8,37%	MIR	7505	9,02%
CAR	6710	7,86%	CGD	7482	8,99%
OBS	6632	7,77%	OBS	7305	8,78%
MIR	6388	7,49%	CAR	6198	7,45%
TRA	6354	7,45%	TRA	6163	7,41%
NML	5980	7,01%	NML	4833	5,81%
URO	4404	5,16%	PED	4400	5,29%
PED	4051	4,75%	URO	3913	4,70%
NRC	3759	4,40%	NRL	3533	4,25%
NRL	3568	4,18%	NRC	3513	4,22%
DIG	3135	3,67%	DIG	3475	4,18%
ORL	3077	3,61%	ORL	2708	3,25%
GIN	3066	3,59%	CPL	2672	3,21%
ACV	2365	2,77%	ACV	2552	3,07%
CPL	2307	2,70%	CCA	2068	2,49%
ONC	2019	2,37%	ONC	2058	2,47%
CCA	1704	2,00%	HEM	1728	2,08%
PSQ	1702	1,99%	PSQ	1715	2,06%
HEM	1685	1,97%	NEF	1713	2,06%
NEF	1627	1,91%	CTO	1495	1,80%
CPE	1496	1,75%	GIN	1413	1,70%
CTO	1421	1,67%	CPE	1312	1,58%
CMF	1418	1,66%	CMF	1049	1,26%
MIV	943	1,11%	MIV	890	1,07%
ONR	591	0,69%	END	493	0,59%
REH	547	0,64%	REH	423	0,51%
END	441	0,52%	OFT	150	0,18%
OFT	293	0,34%	MNU	143	0,17%
REU	208	0,24%	REU	127	0,15%
MNU	166	0,19%	DER	82	0,10%
DER	108	0,13%	ONR	68	0,08%
ANR	31	0,04%	ANR	26	0,03%

Sombreados en verde los servicios que aumentaron significativamente los procesos asistenciales en el nuevo HUCA

Respecto al tipo de alta, las dos etapas son prácticamente superponibles (Figura 32). Con respecto al antiguo HUCA existió un ligero incremento de las altas derivadas a centros socio-sanitarios en el nuevo HUCA (0,80% vs 1,46%; p<0,001). De la misma manera, en el nuevo HUCA se detectaron ligeramente menos altas al domicilio (91,4% vs 90,3%). Tanto las derivaciones a otros hospitales, como las altas voluntarias y los éxitus no sufrieron variaciones significativas entre los dos periodos estudiados.

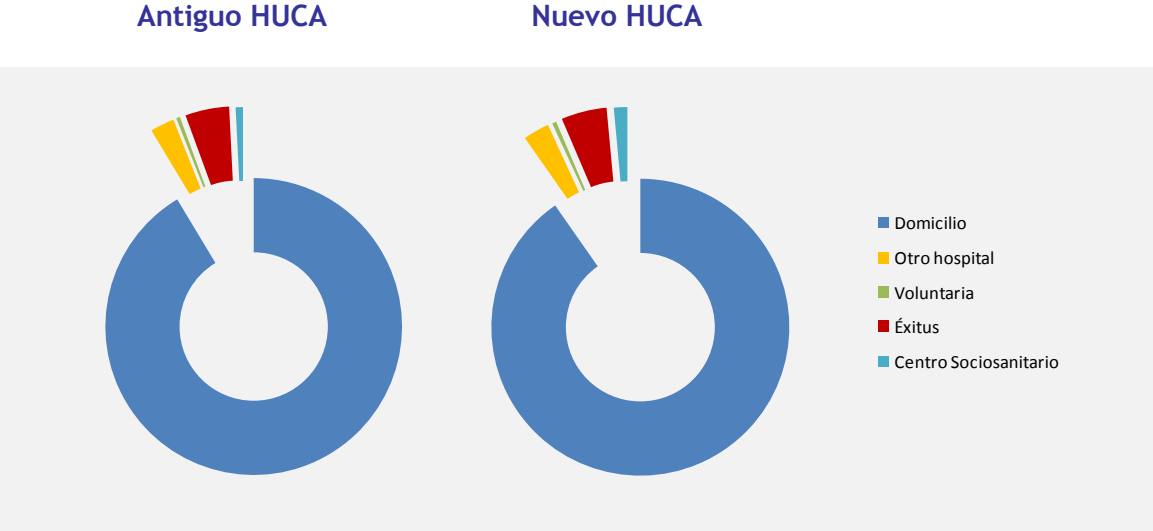


Figura 32: Distribución de las altas hospitalarias según sede del HUCA.

Por último, las diferencias generales para estos dos periodos, en los indicadores relacionados con el peso y el coste asociado, se reflejan en la tabla 20. En general, en el nuevo HUCA se realizaron menos diagnósticos, procedimientos y técnicas, pero el peso fue superior. El coste fue aproximadamente 40 euros menor en el nuevo HUCA.

Tabla 20: Pesos y costes según sede del HUCA.

	Antiguo HUCA	Nuevo HUCA	p-valor
Diagnósticos, media (ds)	5,22 (3,51)	4,45 (3,30)	<0,001
Procedimientos, media (ds)	2,73 (2,34)	2,25 (2,06)	<0,001
Técnicas, media (ds)	0,03 (0,43)	0,01 (0,24)	<0,001
Peso media (ds)	1,21 (1,64)	1,58 (2,28)	<0,001
Coste, media (ds)	5.811,3 (7.851,0)	5.773,6 (6.821,2)	0,295

4.4 CARACTERÍSTICAS DE LOS EPISODIOS DE AISLAMIENTO DURANTE EL PERIODO 2012-2016

Previamente se mostró, a partir de la información seleccionada del SIAE, cómo hubo una evolución anual claramente al alza del número de aislamientos en el HUCA (figuras 28 y 29).

De manera global, en el periodo 2012-16 la incidencia acumulada (casos de aislamiento / total de ingresos) fue 1,78% y la densidad de incidencia (casos de aislamiento / días de estancia totales) fue 1,84 x 1.000 días. En el antiguo HUCA esos indicadores de incidencia fueron 1,61% y 1,65 x 1.000 días y en el nuevo HUCA 1,95% y 2,05 x 1.000 días de estancia. Sea cual sea el indicador considerado, el aumento en el nuevo HUCA con respecto al antiguo fue estadísticamente significativo (p<0,001).

Respecto a otros parámetros de comparabilidad de los pacientes sometidos a aislamiento según sede del HUCA se encontró que no hubo diferencias estadísticamente significativas en la distribución por sexos (p-valor: 0,361), pero sí en cuanto a la edad de los aislados, que fue casi tres años mayor en el antiguo HUCA con respecto al nuevo (68,1; ds: 16,1 vs. 65,3; ds: 18,1; p<0,001).

Tabla 21: Distribución de los pacientes aislados por sexo según sede del HUCA.

	Antiguo HUCA	Nuevo HUCA	p-valor
Hombres, n (%)	886 (64,6)	1.077 (66,2)	0,361
Mujeres, n (%)	486 (35,4)	549 (33,8)	

Al igual que en el caso en el que se analizaron todos los pacientes, en el caso de los aislados también la forma de ingreso urgente fue la más frecuente. Además, también se encontraron diferencias estadísticamente significativas en este tipo de ingreso entre ambas sedes (p=0,002), aunque en esta ocasión de forma más pronunciada.

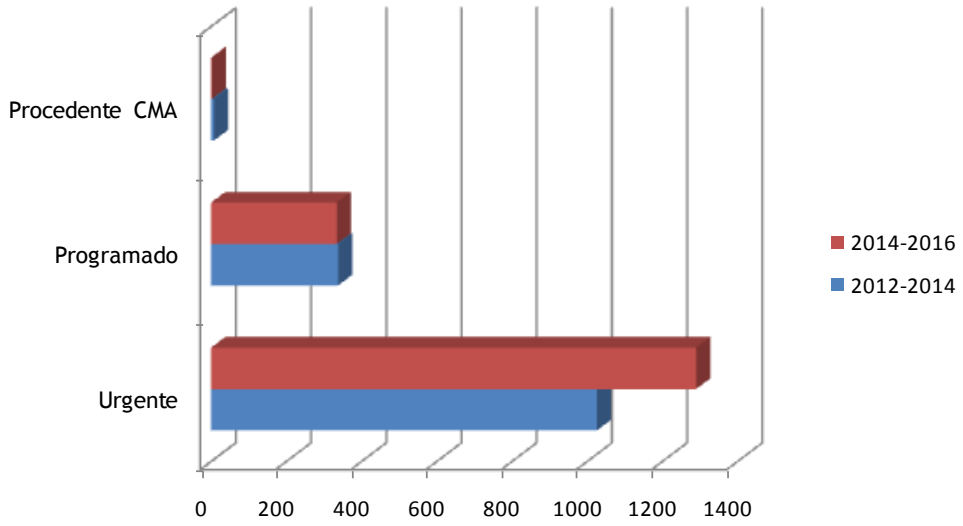


Figura 33: Ingresos de pacientes aislados por procedencia según sede del HUCA (en azul antiguo HUCA y en rojo el nuevo HUCA).

En la Figura 33 se muestra el tipo de alta de los pacientes sometidos a aislamiento. A diferencia de la Figura 31 en la que se presentaron las altas de todos los ingresos para cada sede del HUCA, la mortalidad supuso un 17,13% en el antiguo HUCA y un 17,53% el nuevo. Hubo diferencias estadísticamente significativas (p<0,001) entre las sedes en el tipo de alta a domicilio (69,3% en el antiguo vs. 72,1% en el nuevo HUCA), a otro hospital (10,9% vs. 4,6%) y a un centro socio-sanitario (2,6 vs. 5,6).

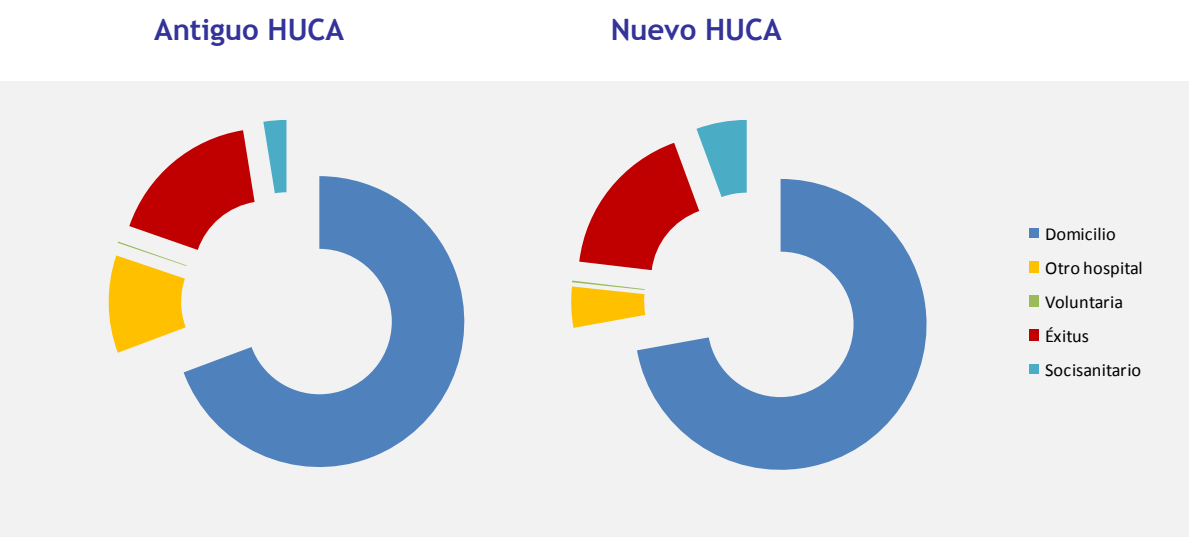


Figura 34: Distribución de las altas hospitalarias de pacientes aislados según sede del HUCA.

En el antiguo HUCA, los pacientes aislados habían sido intervenidos quirúrgicamente con mayor frecuencia que en el nuevo, aunque en la sede antigua la demora por la cirugía fue menor. La estancia media y el tiempo que transcurrió hasta el aislamiento disminuyeron significativamente con el paso al nuevo hospital, a pesar de aumentar los días de aislamiento.

Tabla 22: Características asistenciales de los pacientes aislados según sede del HUCA.

	Antiguo HUCA	Nuevo HUCA	p-valor
Intervención quirúrgica, n (%)	897 (65,40)	834 (51,30)	<0,001
Demora quirúrgica, días (ds)	16,73 (25,61)	20,94 (30,80)	0,002
Estancia media, días (ds)	65,41 (64,69)	51,13 (53,87)	<0,001
Tiempo de aislamiento, días (ds)	21,55 (24,44)	26,20 (34,74)	<0,001
Tiempo hasta el aislamiento, días (ds)	28,5 (38,68)	22,44 (29,11)	<0,001

Los costes del proceso de aislamiento fueron diferentes según sede del HUCA, de forma que hubo un ahorro de aproximadamente 10.000 euros por proceso. Esta diferencia se sustenta en un número significativamente menor de diagnósticos, procedimientos y técnicas.

Tabla 23: Pesos y costes según sede del HUCA.

	Antiguo HUCA	Nuevo HUCA	p-valor
Diagnósticos, media (ds)	10,63 (3,11)	8,18 (4,11)	<0,001
Procedimientos, media (ds)	7,59 (4,36)	4,69(4,01)	<0,001
Técnicas, media (ds)	1,07 (2,46)	0,24 (1,22)	<0,001
Peso media (ds)	5,68 (6,69)	5,04 (7,72)	0,016
Coste, media (ds)	27.208,5 (32.023,6)	17.023,3 (23.508,6)	<0,001

Al comparar los datos referidos a los pacientes sometidos a aislamiento con la muestra total, se puede observar que el número de diagnósticos, procedimientos y técnicas orientan claramente hacia la complejidad del proceso asistencial que supone un paciente aislado. Además, sea cual sea la sede, trabajar con aislados casi multiplica por cuatro el coste en relación a atender a no aislados.

Respecto a la frecuencia con la que se identificó cada MMR y que dio lugar al aislamiento de los 2.998 pacientes sometidos a precauciones de contacto, el *SARM* constituyó el más frecuente en ambas sedes, seguido de *Acinetobacter baumannii y Klebsiella* BLEE; aunque si se agrupan todos los tipos de mecanismo de resistencia de *Klebsiella* esta ostentaría el primer lugar del ranking.

Las diferencias entre ambas sedes fueron estadísticamente significativas ($p<0,001$) en los principales MMR (sombreados en amarillo en la tabla 24).

En el nuevo HUCA fue más frecuente encontrar más de un microorganismo en un mismo paciente y más de un mecanismo de resistencia en una misma bacteria. Por ejemplo, en el antiguo HUCA no se aisló ninguna Klebsiella productora de BLEE y carbapenemasas y en el nuevo HUCA se aislaron 110.

En la nueva sede se incorporaron a la vigilancia epidemiológica *Clostridium difficile* y *Pseudomonas aeruginosa* extremadamente resistente (sombreados en rojo).

Tabla 24: Distribución de frecuencias de MMR según sede del HUCA.

Antiguo HUCA			Nuevo HUCA		
	Frecuencia	%		Frecuencia	%
SAMR	454	33,09%	SAMR	442	27,18%
A.Baumannii	326	23,76%	A.Baumannii	403	24,78%
Klebsiella blee	318	23,18%	Klebsiella blee	259	15,93%
Klebsiella Carbapenemasa	196	14,29%	Klebsiella Carbapenemasa	130	8,00%
A.Baumannii+SAMR	17	1,24%	Klebsiella Blee y Carbapenemasa	110	6,77%
Klebsiella+A.Baumannii	16	1,17%	Clostridium difficile	105	6,46%
Pseudomonas aeruginosa	9	0,66%	Pseudomonas aeruginosa	53	3,26%
Clostridium difficile	6	0,44%	Enterobacter Cloacae Carbapenemasa	20	1,23%
Klebsiella+SAMR	6	0,44%	A.Baumannii+SAMR	17	1,05%
A.Baumannii+Klebsiella	4	0,29%	Citrobacter freundi	13	0,80%
Burkholderia cepacia	4	0,29%	Stenotrophomonas maltophilia	13	0,80%
K. oxytoca carba	4	0,29%	Serratia Blee	12	0,74%
	1360	**99,12%**	Klebsiella+A.Baumannii	8	0,49%
Otros	3	0,22%	K. oxytoca carba	8	0,49%
K. oxytoca blee	2	0,15%	Enterebacter cloacae B y C	5	0,31%
Morganella morganii	2	0,15%	K. oxytoca blee	4	0,25%
Citrobacter freundi	1	0,07%		**1602**	**98,52**
E. coli blee	1	0,07%	E. coli blee	3	0,18%
Enterobacter Cloacae Carbapene	1	0,07%	Klebsiella+SAMR	3	0,18%
Klebs C+ SAMR	1	0,07%	Otros	3	0,18%
Serratia Blee	1	0,07%	Providencia stuartii MR	3	0,18%
E. Cloacae B y MultiR	0	0,00%	E. coli Blee y Carba	2	0,12%
E. coli Blee y Carba	0	0,00%	Enterobacter aerogenes	2	0,12%
E. coli Carbap.	0	0,00%	Enterob aerogenes	2	0,12%
Enterebacter cloacae B y C	0	0,00%	Burkholderia cepacia	1	0,06%
Enterobacter aerogenes	0	0,00%	E. Cloacae B y MultiR	1	0,06%
Enterobacter Blee	0	0,00%	E. coli Carbap.	1	0,06%
Enterob aerogenes	0	0,00%	Enterobacter Blee	1	0,06%
Klebsiella Blee y Carbapenemasa	0	0,00%	Klebsiella Cefalosporinasa	1	0,06%
Klebsiella Cefalosporinasa	0	0,00%	K. oxytoca B y C	1	0,06%
K. oxytoca B y C	0	0,00%	A.Baumannii+Klebsiella	0	0,00%
Providencia stuartii MR	0	0,00%	Klebs C+ SAMR	0	0,00%
Stenotrophomonas maltophilia	0	0,00%	Morganella morganii	0	0,00%
	1372			1626	

Sombreado en amarillo los MMR más relevantes y en rojo aquellos que en el nuevo HUCA fueron sometidos a vigilancia activa

En la figura 35 se muestra la tendencia de los principales MMR que motivaron aislamientos en el HUCA. Especialmente aumentaron *Acinetobacter baumannii*, *Clostridium difficile* y *Pseudomonas aeruginosa*, sin perder de vista a otros patógenos emergentes en el hospital como *Enterobacter cloacae* productor de carbapenemasa. *Klebsiella penumoniae*, al haber sido el MMR más frecuente a lo largo de los años estudiados, merece un análisis separado.

En la figura 36 se pueden ver sus variantes y cómo la productora de *BLEE* y carbapenemasas irrumpió con fuerza en la nueva sede del HUCA.

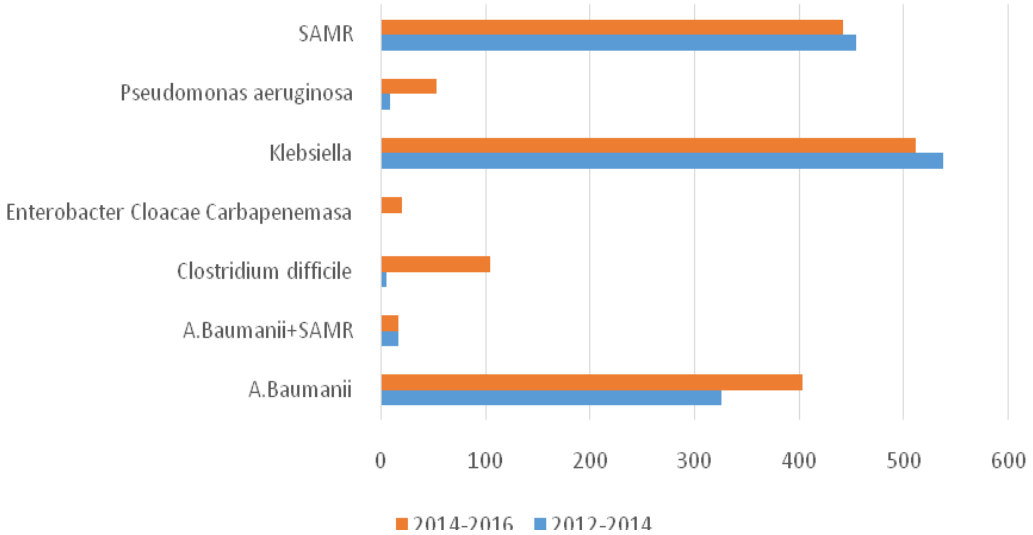


Figura 35: Evolución de los principales MMR según sede del HUCA (en azul antiguo HUCA y en naranja el nuevo).

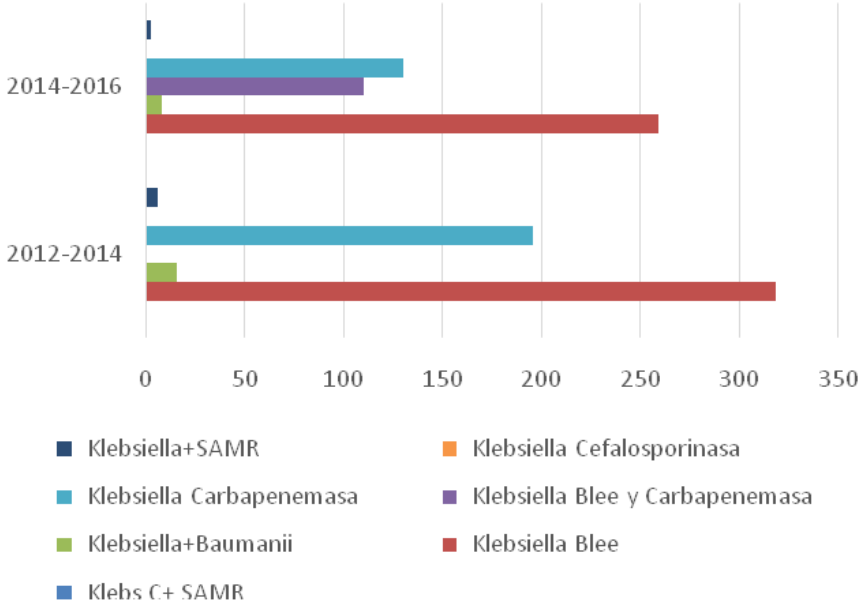


Figura 36: Evolución de las variantes de *Klebsiella penumoniae* según sede del HUCA (abajo antiguo HUCA y arriba el nuevo HUCA).

Finalmente, la utilización de antibióticos en los pacientes aislados fue muy variada, como corresponde a la multitud de patologías subyacentes, pero hay una característica generalizada y es la utilización de antimicrobianos de amplio espectro.

La siguiente figura ilustra la frecuencia de utilización de cada antibiótico y, aunque están representados prácticamente todos ellos, destacó el peso en la utilización de piperacilina-tazobactan, vancomicina, colistina, meropenem, amikacina, cioprofloxacino, imipenem, gentamicina y amoxicilina-clavulánico.

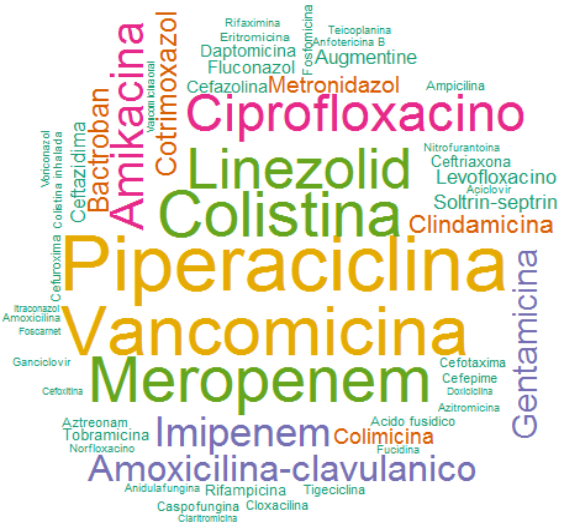


Figura 37: Nube de antibióticos según frecuencia de uso en pacientes aislados.

La comparación del uso de antibióticos según la sede del HUCA también arrojó importantes diferencias. En el nuevo HUCA se pautaron con mayor frecuencia prácticamente todos los tipos de antibiótico, excepto vancomicina e imipenen (Figura 38).

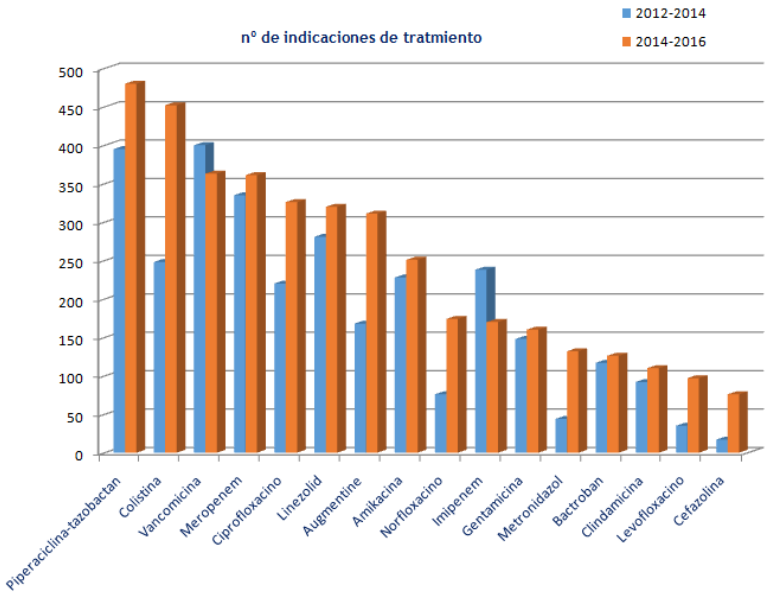


Figura 38: Evolución de la pauta de antibióticos según sede (en azul antiguo HUCA y en naranja el nuevo HUCA).

4.4.1 ANÁLISIS COMPARATIVO DE LOS SERVICIOS CON EPISODIOS DE AISLAMIENTO EN EL ANTIGUO Y NUEVO HUCA.

En la tabla 25 se incluyeron datos del número de aislamientos, ingresos y los días de estancia de cada servicio. Con estos datos se calcularon nuevamente la incidencia acumulada y la densidad de incidencia, esta vez para cada servicio y se compararon en ambos periodos.

Hay que señalar que las estancias de servicios como UVI y Reanimación no se recogieron adecuadamente en el CMBD, puesto que no son servicios que den altas hospitalarias, salvo en el caso de los éxitus. Debido a esto, se tuvieron que añadir los datos necesarios recuperándolos del SIAE (estancias para UVI y estancias e ingresos en Reanimación) y puede haber ciertas discrepancias entre las bases de datos, como quedó señalado anteriormente.

Según la comparación entre servicios, existieron numerosas diferencias estadísticamente significativas entre el antiguo y nuevo HUCA ($p<0,001$). Estas diferencias se observaron no sólo en las frecuencias absolutas de aislamientos, sino también cuando se relacionan el

número de aislamientos con los ingresos (incidencia acumulada) y estancias (densidad de incidencia).

Dado que estas diferencias podrían verse influidas porque en el nuevo HUCA se aislaban de forma sistemática *Clostridium difficile* y *Pseudomonas aeruginosa*, cuando este no era el procedimiento en el antiguo HUCA, se calculan nuevamente las incidencias retirando del cómputo de cada servicio estos dos MMR (en concreto 105 *Clostridium difficile* y 42 *Pseudomonas aeruginosa)*.

El resultado de las nuevas incidencias calculadas de esta manera y la comparación por servicios se muestran en las tablas 26 y 27, respetivamente. Como se puede observar, sigue habiendo diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de aislamientos entre el antiguo y nuevo HUCA, así como entre los mismos servicios del cálculo general.

Tabla 25: Incidencia de aislamientos según servicio de hospitalización y sede del HUCA.*

	PERIODO 01 enero 2012- 13 junio 2014						PERIODO 14 junio 2014-31 diciembre 2016				
	Aislados	Total ingresos	Incidencia	Total estancias	Densidad Incidencia		Aislados	Total ingresos	Incidencia	Total estancias	Densidad Incidencia
MIV	427	943	45,28%	39142	10,91	MIV	367	890	41,24%	36808	9,97
REH	125	547	22,85%	54787	2,28	REH	69	423	16,31%	37960	1,82
ANR	18	135	13,33%	1237	14,55	ANR	15	105	14,29%	1279	11,73
ACV	135	2365	5,71%	44716	3,02	ACV	162	2552	6,35%	43148	3,75
NEF	37	1627	2,27%	14202	2,61	HEM	90	1728	5,21%	24864	3,62
HEM	38	1685	2,26%	24880	1,53	DER	4	82	4,88%	453	8,83
DER	2	108	1,85%	535	3,74	NEF	64	1713	3,74%	15644	4,09
ORL	51	3077	1,66%	20561	2,48	URO	110	3913	2,81%	27062	4,06
MIR	100	6388	1,57%	65354	1,53	MIR	206	7505	2,74%	74225	2,78
URO	60	4404	1,36%	36768	1,63	REU	3	127	2,36%	960	3,13
CCA	21	1704	1,23%	28438	0,74	OFT	3	150	2,00%	691	4,34
CGD	88	7143	1,23%	74901	1,17	END	9	493	1,83%	4235	2,13
TRA	77	6354	1,21%	74470	1,03	ONR	1	68	1,47%	78	12,82
NRC	37	3759	0,98%	42242	0,88	DIG	49	3475	1,41%	27491	1,78
CMF	13	1418	0,92%	5264	2,47	CGD	99	7482	1,32%	77620	1,28
NRL	32	3568	0,90%	36815	0,87	ONC	26	2058	1,26%	19793	1,31
DIG	28	3135	0,89%	26122	1,07	CCA	25	2068	1,21%	30893	0,81
CPL	14	2307	0,61%	17102	0,82	NRC	42	3513	1,20%	39512	1,06
CTO	8	1421	0,56%	9159	0,87	CMF	12	1049	1,14%	5887	2,04
REU	1	208	0,48%	1462	0,68	NRL	40	3533	1,13%	38754	1,03
ONC	9	2019	0,45%	18632	0,48	NML	52	4833	1,08%	41641	1,25
NML	23	5980	0,38%	42215	0,54	TRA	62	6163	1,01%	67421	0,92
END	1	441	0,23%	4352	0,23	CTO	12	1495	0,80%	9101	1,32
CAR	13	6710	0,19%	42099	0,31	CPL	21	2672	0,79%	16430	1,28
PED	6	4051	0,15%	31150	0,19	ORL	21	2708	0,78%	16009	1,31
CPE	2	1496	0,13%	6798	0,29	PED	34	4400	0,77%	31923	1,07
PSQ	2	1702	0,12%	28373	0,07	CAR	18	6198	0,29%	38190	0,47
OBS	4	6632	0,06%	24823	0,16	CPE	3	1312	0,23%	6023	0,50
GIN	0	3066	0,00%	13462	0,00	OBS	6	7305	0,08%	26844	0,22
MNU	0	166	0,00%	489	0,00	PSQ	1	1715	0,06%	26925	0,04
OFT	0	293	0,00%	1058	0,00	GIN	0	1413	0,00%	6563	0,00
ONR	0	591	0,00%	447	0,00	MNU	0	143	0,00%	378	0,00

*Código de colores: en color rojo aumento y en verde disminución de incidencia con respecto al antiguo HUCA. Algunos valores carecen de color porque el número de aislamientos no fue suficiente para poder establecer si hubo aumento o disminución.

Tabla 26: Incidencia de aislamientos según sede del HUCA (sin contabilizar *Clostridium difficile* y *Pseudomonas aeruginosa* del periodo 2014-16).

	Antiguo HUCA	Nuevo HUCA	p-valor	Global 2012-2016
Aislamientos, n	1.372	1.465		2.837
Incidencia acumulada, %	1,61	1,76	<0,001	1,68
Densidad de incidencia, casos/1.000 días	1,65	1,84	<0,001	1,74

Tabla 27: Incidencia de aislamientos según servicio de hospitalización en el nuevo HUCA contabilizando (izquierda) y sin contabilizar *Clostridium difficile* y *Pseudomonas aeruginosa* del periodo 2014-16 (derecha).*

	PERIODO 14 junio 2014-31 diciembre 2016				
	Aislados	Total ingresos	Incidencia	Total estancias	Densidad Incidencia
MIV	367	890	41,24%	36808	9,97
REH	69	423	16,31%	37960	1,82
ANR	15	105	14,29%	1279	11,73
ACV	162	2552	6,35%	43148	3,75
HEM	90	1728	5,21%	24864	3,62
DER	4	82	4,88%	453	8,83
NEF	64	1713	3,74%	15644	4,09
URO	110	3913	2,81%	27062	4,06
MIR	206	7505	2,74%	74225	2,78
REU	3	127	2,36%	960	3,13
OFT	3	150	2,00%	691	4,34
END	9	493	1,83%	4235	2,13
ONR	1	68	1,47%	78	12,82
DIG	49	3475	1,41%	27491	1,78
CGD	99	7482	1,32%	77620	1,28
ONC	26	2058	1,26%	19793	1,31
CCA	25	2068	1,21%	30893	0,81
NRC	42	3513	1,20%	39512	1,06
CMF	12	1049	1,14%	5887	2,04
NRL	40	3533	1,13%	38754	1,03
NML	52	4833	1,08%	41641	1,25
TRA	62	6163	1,01%	67421	0,92
CTO	12	1495	0,80%	9101	1,32
CPL	21	2672	0,79%	16430	1,28
ORL	21	2708	0,78%	16009	1,31
PED	34	4400	0,77%	31923	1,07
CAR	18	6198	0,29%	38190	0,47
CPE	3	1312	0,23%	6023	0,50
OBS	6	7305	0,08%	26844	0,22
PSQ	1	1715	0,06%	26925	0,04
GIN	0	1413	0,00%	6563	0,00
MNU	0	143	0,00%	378	0,00

	PERIODO 14 junio 2014-31 diciembre 2016				
	Aislados	Total ingresos	Incidencia	Total estancias	Densidad Incidencia
	ELIMINANDO CDIFFICILE y PSEUDOMONAS A. (excepto HEM)				
MIV	358	890	40,22%	36808	9,73
REH	66	423	15,60%	37960	1,74
ANR	12	105	11,43%	1279	9,38
ACV	155	2552	6,07%	43148	3,59
HEM	76	1728	4,40%	24864	3,06
DER	3	82	3,66%	453	6,62
NEF	51	1713	2,98%	15644	3,26
URO	105	3913	2,68%	27062	3,88
MIR	169	7505	2,25%	74225	2,28
REU	2	127	1,57%	960	2,08
OFT	3	150	2,00%	691	4,34
END	9	493	1,83%	4235	2,13
ONR	1	68	1,47%	78	12,82
DIG	37	3475	1,06%	27491	1,35
CGD	95	7482	1,27%	77620	1,22
ONC	15	2058	0,73%	19793	0,76
CCA	22	2068	1,06%	30893	0,71
NRC	41	3513	1,17%	39512	1,04
CMF	10	1049	0,95%	5887	1,70
NRL	39	3533	1,10%	38754	1,01
NML	46	4833	0,95%	41641	1,10
TRA	57	6163	0,92%	67421	0,85
CTO	11	1495	0,74%	9101	1,21
CPL	18	2672	0,67%	16430	1,10
ORL	20	2708	0,74%	16009	1,25
PED	34	4400	0,77%	31923	1,07
CAR	18	6198	0,29%	38190	0,47
CPE	3	1312	0,23%	6023	0,50
OBS	5	7305	0,07%	26844	0,19
PSQ	1	1715	0,06%	26925	0,04
GIN	0	1413	0,00%	6563	0,00
MNU	0	143	0,00%	378	0,00

*Código de colores: en color rojo aumento y en verde disminución de incidencia con respecto al antiguo HUCA. Algunos valores carecen de color porque el número de aislamientos no fue suficiente para poder establecer si hubo aumento o disminución.

4.4.2 ANÁLISIS DE LOS SERVICIOS CON MAYOR INCIDENCIA DE AISLAMIENTOS O RELEVANCIA EN SU GESTIÓN EN EL HUCA.

Para este apartado se seleccionaron los siete servicios más relevantes en la gestión de aislamientos en el HUCA. El criterio de selección utilizado resultó de la combinación del número de aislamientos y del número de estancias, de manera que se consideró que estos servicios eran los que mayor peso habían tenido en la gestión de los aislamientos en el HUCA durante el periodo de estudio. Los servicios seleccionados fueron los siguientes: Medicina Intensiva (MIV); Medicina Interna (MIR); Cirugía Vascular (ACV); Cirugía General (CGD); Neurocirugía (NRC); Urología (URO) y Rehabilitación (REH).

A continuación se muestra la situación de estos siete servicios en relación a los principales MMR.

Como se señaló previamente, *Klebsiella pneumoniae* fue la primera causa en el HUCA para indicar el aislamiento de un paciente. Es causante de brotes que, en particular afectan a inmunodeprimidos. En el nuevo HUCA, se han abordado dos brotes por este MMR en unidades críticas. *Klebsiella pneumoniae BLEE* y *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa aumentaron en MIR en la sede nueva del HUCA (figura 39).

Mención aparte merece la *Klebsiella pneumoniae* que combina ambos mecanismos de resistencia: producción de *BLEE* y de carbapenemasa. Este MMR es 'autóctono' del nuevo HUCA, ya que en las antiguas instalaciones no se había detectado (figura 40).

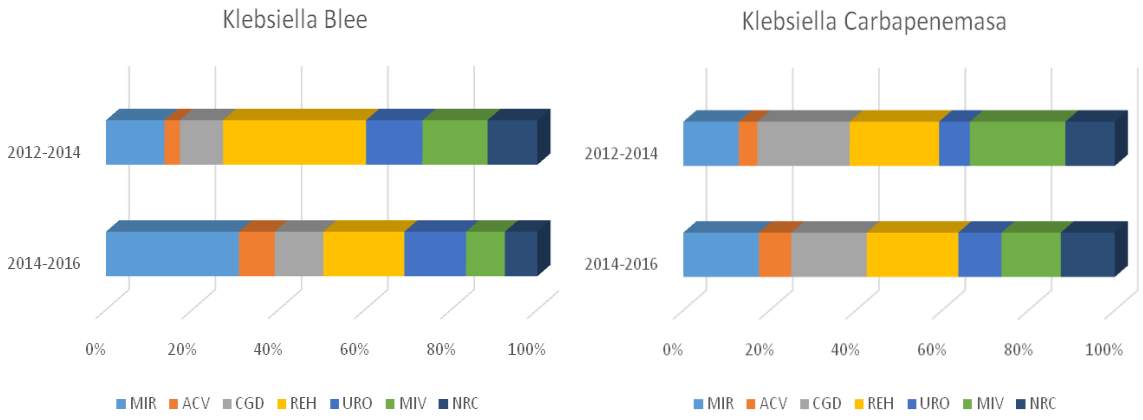


Figura 39: Distribución de *Klebsiella pneumoniae* BLEE y *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa según servicio y sede del HUCA (arriba antiguo HUCA y abajo nuevo HUCA).

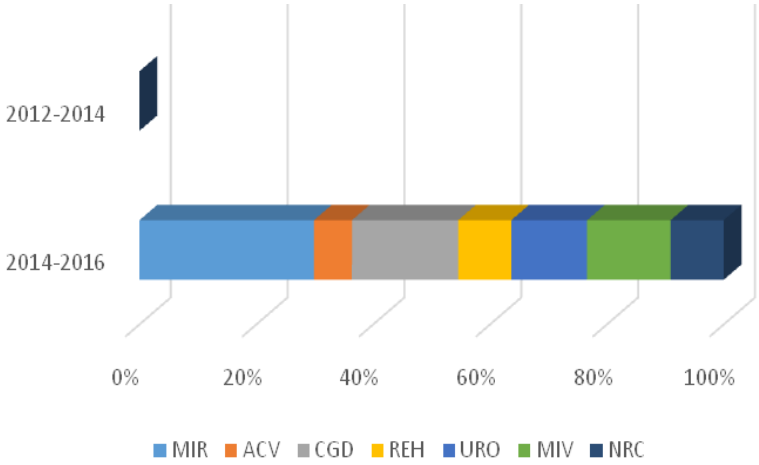


Figura 40: Distribución de *Klebsiella pneumoniae* BLEE + carbapenemasa según servicio y sede del HUCA (arriba antiguo HUCA y abajo nuevo HUCA).

SARM fue también un patógeno muy relevante en el HUCA durante el periodo estudiado (Figura 41). Fue el principal causante de aislamientos en Medicina Interna (MIR) y en Cirugía Vascular (ACV). Globalmente, fue la segunda causa de multirresistencia en el HUCA, y aunque ha descendido en términos generales en ambos periodos, no fue así en el caso de MIR y NRC.

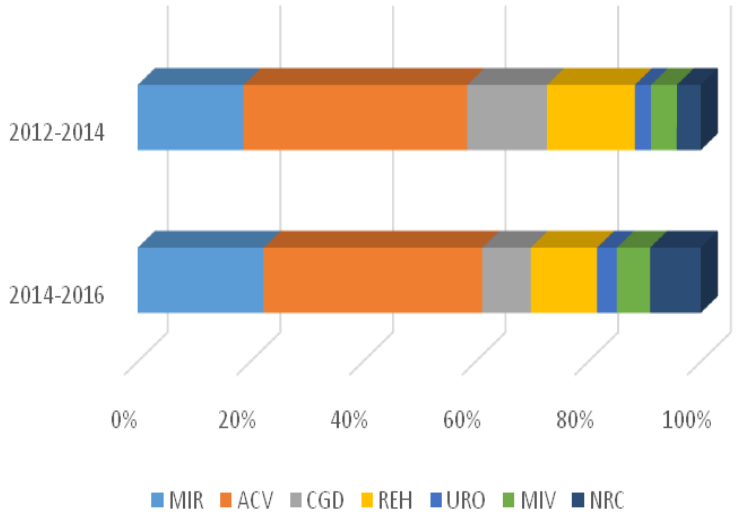


Figura 41: Distribución de *SARM* según servicio y sede del HUCA (arriba antiguo HUCA y abajo nuevo HUCA).

Acinetobacter baumannii estuvo presente en casi la totalidad de los servicios del HUCA. En los dos últimos años, *Acinetobacter baumannii* se presentó en el HUCA en asociación con *SARM*, con *Klebsiella* BLEE y *Klebsiella* productora de carbapenemasas. Es el tercer agente patógeno en términos globales, después de *SARM* y *Klebsiella pneumoniae* en lo que a MMR se refiere. Es un patógeno insidioso y muy complejo de combatir. El Servicio de Cirugía General (CGD), el de Rehabilitación (REH), Neurocirugía (NRC), Urología (URO) y Medicina Intensiva (MIV) lo tuvieron como el primero de los agentes causantes de los aislamientos de sus pacientes durante el periodo 2014-2016 (nuevo HUCA) y en el caso de CGD en ambas sedes.

Cuando se produjo el traslado del antiguo al nuevo HUCA, se trasladaron 13 pacientes con este MMR, que ingresaron en 5 servicios diferentes. Dos años más tarde, todos los servicios y unidades de hospitalización han tenido algún *Acinetobacter* dependiente de ellos.

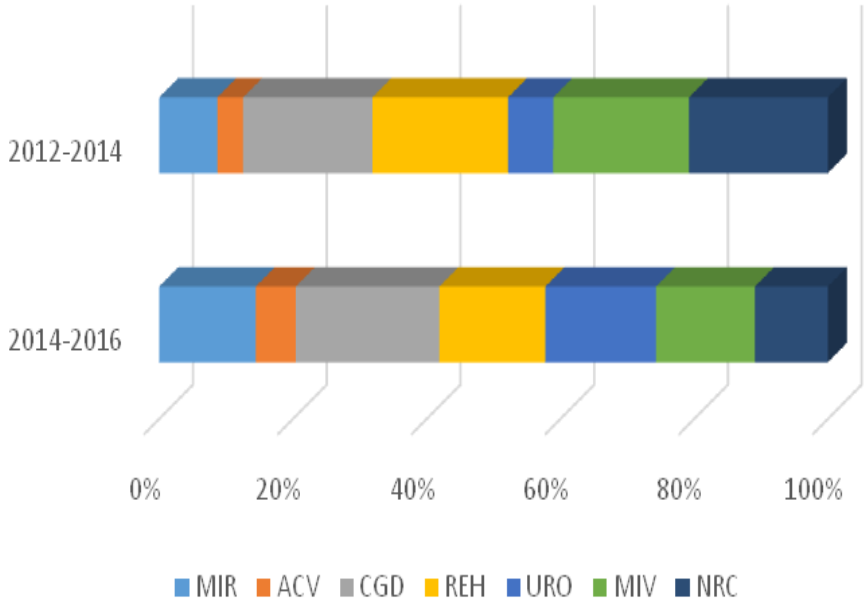


Figura 42: Distribución de Acinetobacter baumannii según servicio y sede del HUCA (arriba antiguo HUCA y abajo nuevo HUCA).

Al igual que ocurría en el caso de la *Klebsiella pneumoniae* productora de BLEE y carbapenemasa, en los dos últimos años se aislaron 105 pacientes con *Clostridium difficile*, mientras que en el antiguo HUCA su detección fue esporádica (en algunos casos, que no siempre eran aislados, ni se procedía a dar aviso al Servicio de Medicina Preventiva y Salud Pública). En el nuevo HUCA, ya fue un patógeno más sometido a rutina de vigilancia y por

ello la detección fue mayor (Figura 43a). En este caso y en el de *Pseudomonas aeruginosa (*Figura 43b*)*, no fue posible valorar el incremento entre las sedes puesto que en el antiguo HUCA se hacía una vigilancia limitada básicamente al servicio de Hematología, y se ha pasado a vigilar rutinariamente, incluso con búsqueda activa en algunos servicios para aislar preventivamente a los pacientes como es el caso de Medicina Intensiva o Hematología.

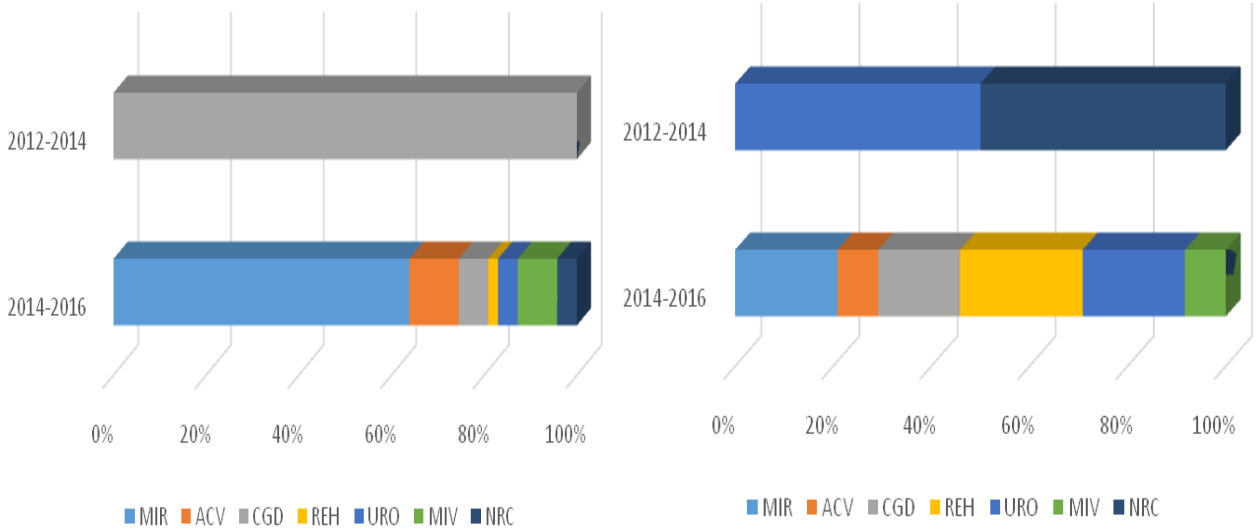


Figura 43: Distribución de *Clostridium difficile (*izquierda, Figura 43a*)* y *Pseudomonas aeruginosa* (derecha, Figura 43b) según servicio y sede del HUCA (arriba antiguo HUCA y abajo nuevo) HUCA.

a. Medicina Interna

En la siguiente tabla (tabla 28) aparecen los principales indicadores asistenciales del servicio de Medicina Interna en el quinquenio que formó el periodo de este estudio.

Dos datos son especialmente relevantes en este servicio. Primero, el porcentaje de reingresos, que se sitúa en torno a un 22% (a excepción de 2016 que se reduce hasta suponer un 10,5%) y, segundo, la tasa de mortalidad, que osciló entre 12 y 14%, con datos máximos en el primer año de la serie.

Por otro lado, el peso medio ha descendido en los últimos años, probablemente tras el traslado de sede hospitalaria, al igual que aumentó el porcentaje de GRDs inespecíficos de forma paulatina, hasta alcanzar su máximo en 2016.

Tabla 28: Evolución anual de los principales indicadores asistenciales de Medicina Interna (SIAE).

Servicio	Año	Altas Brutas	Estancia Media	Estancia Mediana	% Mortalidad	Edad Media	% Codificación	Peso Medio	% GRDs Inespecíficos	Reingresos en Servicio	% Reingresos	EM PreQuirúrgica	EM PostQuirúrgica
MIR	**2012**	2653	9,75	8	13,91%	75,47	99,81%	0,8266	0,45%	639	24,09	12,38	19,69
MIR	**2013**	2411	10,71	8	13,81%	74,67	99,50%	0,8541	0,79%	496	20,57	9,77	27,27
MIR	**2014**	2712	9,36	7	12,39%	73,72	99,93%	0,7964	1,29%	598	22,05	11,73	29,91
MIR	**2015**	2870	10	7	13,07%	73,53	99,09%	0,7956	1,60%	681	23,73	11,43	26,93
MIR	**2016**	3210	10,31	8	12,93%	74,75	97,69%	0,7611	3,08%	338	10,53	9,7	21,93

En la tabla 29 se muestran las diferencias entre sedes del HUCA según varios indicadores asistenciales. La incidencia acumulada de aislados aumentó significativamente en el nuevo HUCA. También aumentaron los días de aislamiento (p=0,053).

Los hallazgos también señalan algunos puntos que son particularmente importantes en un servicio de Medicina Interna en relación al control de MMR a nivel global: los reingresos (ya señalado previamente) y el alta a los centros socio-sanitarios.

Tabla 29: Descripción de la actividad asistencial en Medicina Interna según sede del HUCA.

		Antiguo HUCA	Nuevo HUCA	p-valor
Altas, n		6.388	7.505	
Aislados, n (IA)		100 (1,57)	206 (2,74)	<0,001
No aislados, n		6.288	7.299	
Edad	Años, media (ds)	79,44 (15,90)	75,83 (16,10)	<0,001
Sexo	Hombre, n (%)	3.159 (49,45)	3.848 (51,27)	0,034
	Mujer, n (%)	3.229 (50,55)	3.657 (48,73)	
Tipo de ingreso	Urgente, n (%)	5.947 (93,10)	7.266 (96,82)	<0,001
	Programado, n (%)	440 (6,89)	239 (3,18)	
	CMA, n (%)	1 (0,02)	0 (0,00)	
Cirugía	Sí, n (%)	136 (2,13)	102 (1,36)	<0,001
EM prequirúrgica	Días, media (ds)	10,85 (10,33)	12,63 (14,53)	0,295
Diagnósticos	Número, media (ds)	9,02 (3,23)	7,29 (3,62)	<0,001
Procedimientos	Número, media (ds)	2,85 (2,25)	2,05 (2,00)	<0,001
Técnicas	Número, media (ds)	0,02 (0,32)	0,00 (0,12)	<0,001
Estancia media	Días, media (ds)	10,23 (9,6)	9,89 (9,55)	0,037
Tipo de alta	Domicilio, n (%)	5.320 (83,28)	6.078 (80,99)	<0,001
	Otro hospital, n (%)	58 (0,91)	116 (1,55)	
	Voluntaria, n (%)	29 (0,45)	48 (0,64)	
	Éxitus, n (%)	851 (13,32)	984 (13,11)	
	Sociosanitario, n (%)	130 (2,04)	279 (3,72)	
Peso del GRD	Media (ds)	0,94 (0,86)	1,24 (1,22)	<0,001
Coste	Euros, media (ds)	4.500,39 (4118,35)	4.281,94 (2950,70)	<0,001
Días de aislamiento	Días, media (ds)	11,43 (13,83)	15,78 (25,15)	0,053
Días hasta aislar	Días, media (ds)	10,90 (13,97)	13,87 (23,57)	0,168

IA: incidencia acumulada; EM: estancia media; GRD: grupos relacionados por diagnóstico

En Medicina Interna el *SARM* fue el MMR más prevalente, seguido de *Acinetobacter baumannii* y *Klebsiella* productora de BLEE. El porcentaje de SARM se redujo de forma significativa en el nuevo HUCA con respecto al antiguo (tabla 30).

Tabla 30: Distribución de frecuencias de los MMR identificados en Medicina Interna según sede del HUCA.

Antiguo HUCA			Nuevo HUCA		
	Frecuencia	%		Frecuencia	%
SAMR	53	43,09%	SAMR	57	25,68%
Klebsiella Blee	27	21,95%	Acinetobacter Baumannii	41	18,47%
Acinetobacter Baumannii	18	14,63%	Klebsiella blee	41	18,47%
Klebsiella Carbapenemasa	18	14,63%	**Clostridium difficile**	30	13,51%
A.Baumannii+SAMR	4	3,25%	Klebsiella Blee y Carbapenemasa	23	10,36%
A.Baumannii+Klebsiella	1	0,81%	Klebsiella Carbapenemasa	14	6,31%
Klebs C+ SAMR	1	0,81%	Pseudomonas aeruginosa	5	2,25%
Morganella morganii	1	0,81%	A.Baumannii+SAMR	4	1,80%
Citrobacter freundi	0	0,00%	Citrobacter freundi	2	0,90%
Clostridium difficile	0	0,00%	Otros	2	0,90%
Enterob aerogenes	0	0,00%	Enterob aerogenes	1	0,45%
Klebsiella Blee y Carbapenemasa	0	0,00%	Providencia stuartii MR	1	0,45%
Otros	0	0,00%	Stenotrophomonas maltophilia	1	0,45%
Providencia stuartii MR	0	0,00%	A.Baumannii+Klebsiella	0	0,00%
Pseudomonas aeruginosa	0	0,00%	Klebs C+ SAMR	0	0,00%
Stenotrophomonas maltophilia	0	0,00%	Morganella morganii	0	0,00%
	123			**222**	
				187	

Finalmente, las muestras más frecuentemente solicitadas por este servicio a los pacientes en aislamiento fueron orina (19,8%), exudado nasal (13,1%), exudado general (9,5%), exudado faríngeo (7,6%), sangre (5,9%)y exudado rectal (5,1%) (Figura 44).

Figura 44: Diagrama de nube de las muestras solicitadas por Medicina Interna.

b. Cirugía Vascular

A continuación, se presenta el resumen de los indicadores asistenciales de Cirugía Vascular (tabla 31). Nuevamente destacó el porcentaje de reingresos en todo el periodo, llegando a un pico de 25,8% en 2012. La estancia media fue prolongada, con un mínimo en el último año de la serie.

Tabla 31: Evolución anual de los principales indicadores asistenciales de Cirugía Vascular (SIAE).

Servicio	Año	Altas Brutas	Estancia Media	Estancia Mediana	% Mortalidad	Edad Media	% Codificación	Peso Medio	% GRDs Inespecíficos	Reingresos en Servicio	% Reingresos	EM PreQuirúrgica	EM PostQuirúrgica
ACV	2012	963	18,75	14	4,88%	71,02	99,69%	1,5766	0,73%	248	25,75	7,07	15,75
ACV	2013	982	18,4	13	5,70%	71,05	99,59%	1,6421	1,22%	220	22,40	7,3	15,19
ACV	2014	831	18,03	13	6,14%	71,04	99,76%	1,6328	0,72%	186	22,38	10,94	10,66
ACV	2015	999	19,26	14	6,11%	71,04	99,50%	1,6125	2,00%	254	25,43	10,99	12,27
ACV	2016	1113	13,8	10	3,68%	70,41	98,74%	1,564	2,16%	100	8,98	6,01	10,37

Los datos que se muestran en la tabla 32, aportan información sobre la comparación entre el antiguo y nuevo HUCA.

La incidencia acumulada aumentó significativamente, aunque no llegó a 1 punto porcentual de cambio.

Además de la estancia media, se puede destacar el elevado tiempo medio de espera quirúrgica, ya que ambos factores están relacionados con el riesgo de adquirir una IRA, que en muchas ocasiones tendrá en su origen un MMR.

El coste medio por episodio fue aproximadamente el doble del que se emplea para prestar asistencia a un episodio en MIR, aunque decreció significativamente en el nuevo HUCA con respecto al antiguo.

Tabla 32: Descripción de la actividad asistencial en Cirugía Vascular según sede del HUCA.

		Antiguo HUCA	Nuevo HUCA	p-valor
Altas, n		2.365	2.552	
Aislados, n (IA)		135 (5,71)	162 (6,35)	<0,001
No aislados, n		2230	2390	
Edad	Años, media (ds)	75,62 (13,10)	72,61 (13,24)	<0,001
Sexo	Hombre, n (%)	1.669 (70,57)	1.782 (69,83)	0,591
	Mujer, n (%)	696 (29,43)	770 (30,17)	
Tipo de ingreso	Urgente, n (%)	1.378 (58,27)	1.654 (64,81)	<0,001
	Programado, n (%)	961 (40,63)	888 (34,80)	
	CMA, n (%)	26 (1,10)	10 (0,39)	
Cirugía	Sí, n (%)	1.666 (70,44)	1.849 (72,45)	0,127
EM prequirúrgica	Días, media (ds)	8,08 (9,60)	8,51 (12,75)	0,253
Diagnósticos	Número, media (ds)	7,26 (3,20)	5,31 (3,45)	<0,001
Procedimientos	Número, media (ds)	3,59 (2,69)	2,77 (2,40)	<0,001
Técnicas	Número, media (ds)	0,04 (0,50)	0,03 (0,42)	0,347
Estancia media	Días, media (ds)	18,91 (18,91)	16,91 (17,43)	<0,001
Tipo de alta	Domicilio, n (%)	2.085 (88,16)	2.324 (91,07)	<0,001
	Otro hospital, n (%)	140 (5,92)	32 (1,25)	
	Voluntaria, n (%)	8 (0,34)	16 (0,63)	
	Éxitus, n (%)	128 (5,41)	132 (5,17)	
	Sociosanitario, n (%)	4 (0,17)	48 (1,88)	
Peso del GRD	Media (ds)	1,87 (1,52)	2,34 (1,79)	0,746
Coste	Euros, media (ds)	8.947,21 (7256,41)	8.833,01 (5936,71)	0,041
Días de aislamiento	Días, media (ds)	22,78 (19,40)	21,43 (14,93)	0,511
Días hasta aislar	Días, media (ds)	16,99 (27,90)	16,67 (21,71)	0,914

IA: incidencia acumulada; EM: estancia media; GRD: grupos relacionados por diagnóstico

La siguiente tabla nos muestra la distribución de los MMR en Cirugía Vascular. Al igual que para Medicina Interna, SARM fue el primer microorganismo que se aíslo en los pacientes de Cirugía Vascular, con gran diferencia: se identificó SARM en un 84% de las ocasiones para el periodo 2012-14 (antiguo HUCA) y en un 64% entre 2014-16 (nuevo HUCA). En el nuevo HUCA aumentó la frecuencia de *Acinetobacter baumannii* (representó casi un 11% de los aislamientos).

Tabla 33: Distribución de frecuencias de los MMR identificados en Cirugía Vascular según sede del HUCA.

Antiguo HUCA			Nuevo HUCA		
	Frecuencia	%		Frecuencia	%
SAMR	112	83,58%	SAMR	99	63,46%
Acinetobacter Baumannii	8	5,97%	Acinetobacter Baumannii	17	10,90%
Klebsiella blee	7	5,22%	Klebsiella blee	11	7,05%
Klebsiella Carbapenemasa	6	4,48%	Klebsiella Carbapenemasa	6	3,85%
A.Baumannii+SAMR	1	0,75%	Clostridium difficile	5	3,21%
Citrobacter freundi	0	0,00%	Klebsiella Blee y Carbapenemasa	5	3,21%
Clostridium difficile	0	0,00%	A.Baumannii+SAMR	3	1,92%
Enterobacter aerogenes	0	0,00%	Enterobacter Cloacae Carbapenemas	2	1,28%
Enterobacter Cloacae Carbapenema	0	0,00%	Pseudomonas aeruginosa	2	1,28%
Klebsiella Blee y Carbapenemasa	0	0,00%	Serratia Blee	2	1,28%
Klebsiella+SAMR	0	0,00%	Citrobacter freundi	1	0,64%
Providencia stuartii MR	0	0,00%	Enterobacter aerogenes	1	0,64%
Pseudomonas aeruginosa	0	0,00%	Klebsiella+SAMR	1	0,64%
Serratia Blee	0	0,00%	Providencia stuartii MR	1	0,64%
	134			**156**	
				149	

Por último, de acuerdo al diagrama de la figura 45 y en consonancia con el MMR más frecuentemente aislado en este servicio, las muestras que más se solicitaron desde este servicio fueron el exudado nasal (28,23%), seguido de exudado (20,40%), exudado faríngeo (13,35%) y de herida quirúrgica (12,86%).

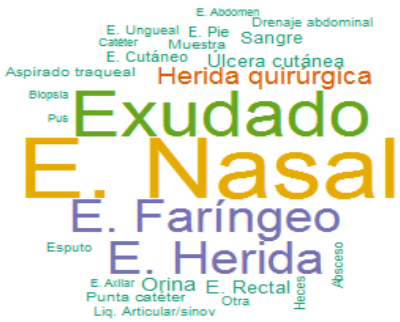


Figura 45: Diagrama de nube de las muestras solicitadas por Cirugía Vascular.

c. Cirugía General y Aparato Digestivo

Como en los anteriores servicios, en la tabla 34 se puede destacar el porcentaje de reingresos, que también resultó elevado, a excepción de 2016 que se redujeron hasta suponer un 9,4% de pacientes que ingresan.

También se observó un decrecimiento en la tasa de mortalidad en los dos últimos años y, paralelamente, un incremento de los GRDs inespecíficos.

Tabla 34: Evolución anual de los principales indicadores asistenciales de Cirugía General y Aparato Digestivo (SIAE).

Servicio	Año	Altas Brutas	Estancia Media	Estancia Mediana	% Mortalidad	Edad Media	% Codificación	Peso Medio	% GRDs Inespecíficos	Reingresos en Servicio	% Reingresos	EM PreQuirúrgica	EM PostQuirúrgica
CGD	**2012**	2871	9,74	7	4,04%	61,25	99,93%	1,1961	0,59%	620	21,60	1,79	8,83
CGD	**2013**	2942	10,14	7	4,69%	61,66	99,73%	1,1995	0,92%	603	20,50	1,97	8,83
CGD	**2014**	2829	10,67	7	4,21%	62,02	99,79%	1,2149	0,85%	548	19,37	2,29	9,31
CGD	**2015**	3013	10,47	7	3,85%	62,86	98,57%	1,1979	2,22%	611	20,28	2,46	8,65
CGD	**2016**	2924	10,14	7	3,49%	62,9	98,19%	1,1429	2,50%	274	9,37	1,72	8,92

La incidencia acumulada de aislamientos fue ligera pero significativamente mayor en el nuevo HUCA (tabla 35).

También en el resto de variables, las frecuencias y diferencias según sedes del HUCA fueron similares a los otros servicios detallados previamente.

Tabla 35: Descripción de la actividad asistencial en Cirugía General y Aparato Digestivo según sede del HUCA.

		Antiguo HUCA	Nuevo HUCA	p-valor
Altas, n		7.143	7.482	
Aislados, n (IA)		88 (1,23)	99 (1,32)	<0,001
No aislados, n		7.055	7.383	
Edad	Años, media (ds)	65,93 (18,13)	64,74 (17,50)	<0,001
Sexo	Hombre, n (%)	4.086 (57,20)	4.102 (54,82)	0,004
	Mujer, n (%)	3.057 (42,80)	3.380 (45,18)	
Tipo de ingreso	Urgente, n (%)	3.875 (54,25)	4.180 (55,87)	0,067
	Programado, n (%)	3.235 (45,29)	3.278 (43,81)	
	CMA, n (%)	33 (0,46)	24 (0,32)	
Cirugía	Sí, n (%)	4.728 (66,19)	4.793 (64,06)	0,007
EM pre-quirúrgica	Días, media (ds)	2,22 (6,43)	2,06 (6,30)	0,235
Diagnósticos	Número, media (ds)	4,54 (3,13)	3,57 (2,89)	<0,001
Procedimientos	Número, media (ds)	2,51 (2,38)	2,07 (1,91)	<0,001
Técnicas	Número, media (ds)	0,04 (0,53)	0,01 (0,27)	<0,001
Estancia media	Días, media (ds)	10,49 (14,11)	10,37 (12,94)	0,618
Tipo de alta	Domicilio, n (%)	6.687 (93,62)	7.076 (94,57)	0,060
	Otro hospital, n (%)	70 (0,98)	53 (0,71)	
	Voluntaria, n (%)	18 (0,25)	18 (0,24)	
	Éxitus, n (%)	308 (4,31)	293 (3,92)	
	Sociosanitario, n (%)	60 (0,84)	42 (0,56)	
Peso del GRD	Media (ds)	1,33 (1,71)	1,62 (2,57)	<0,001
Coste	Euros, media (ds)	6.367,52 (8168,33)	6.179,08 (7738,32)	0,108
Días de aislamiento	Días, media (ds)	17,83 (25,07)	21,53 (27,52)	0,371
Días hasta aislar	Días, media (ds)	28,16 (26,64)	24,53 (21,36)	0,335

IA: incidencia acumulada; EM: estancia media; GRD: grupos relacionados por diagnóstico

El servicio de Cirugía General cambió su patrón de aislados y presentó, en el nuevo HUCA, una mayor presencia de *Acinetobacter baumannii* entre sus pacientes aislados, respecto al antiguo HUCA (tabla 36). Los datos obtenidos confirman que casi se duplicaron, pasando de 29,2% a 43,5%.

Tabla 36: Distribución de frecuencias de los MMR identificados en Cirugía General y Aparato Digestivo según sede del HUCA.

Antiguo HUCA			Nuevo HUCA		
	Frecuencia	%		Frecuencia	%
Acinetobacter Baumannii	40	29,20%	Acinetobacter Baumannii	61	43,26%
SAMR	40	29,20%	SAMR	22	15,60%
Klebsiella Carbapenemasa	30	21,90%	Klebsiella blee	15	10,64%
Klebsiella blee	20	14,60%	Klebsiella Blee y Carbapenemasa	14	9,93%
Clostridium difficile	2	1,46%	Klebsiella Carbapenemasa	14	9,93%
A.Baumannii+SAMR	1	0,73%	Pseudomonas aeruginosa	4	2,84%
Klebsiella+Baumannii	1	0,73%	Clostridium difficile	3	2,13%
Klebsiella+SAMR	1	0,73%	Enterebacter cloacae B y C	2	1,42%
K. oxytoca blee	1	0,73%	Enterobacter Cloacae Carbapenemas	2	1,42%
Morganella morganii	1	0,73%	Citrobacter freundi	1	0,71%
Citrobacter freundi	0	0,00%	E. coli blee	1	0,71%
E. coli blee	0	0,00%	K. oxytoca carba	1	0,71%
Enterebacter cloacae B y C	0	0,00%	Stenotrophomonas maltophilia	1	0,71%
Enterobacter Cloacae Carbapenema:	0	0,00%	A.Baumannii+SAMR	0	0,00%
Klebsiella Blee y Carbapenemasa	0	0,00%	Klebsiella+Baumannii	0	0,00%
K. oxytoca carba	0	0,00%	Klebsiella+SAMR	0	0,00%
Pseudomonas aeruginosa	0	0,00%	K. oxytoca blee	0	0,00%
Stenotrophomonas maltophilia	0	0,00%	Morganella morganii	0	0,00%
	137			141	
				134	

En coherencia con esta situación, la muestras que más se solicitaron se correspondieron con la herida quirúrgica (13,63%), seguido de exudado nasal (1,45%) y, a continuación, exudado rectal (10,25%) y cultivo de orina (9,38%), (figura 46).

Figura 46: Diagrama de nube de las muestras solicitadas por Cirugía General y Aparato Digestivo.

d. Urología

En el servicio de Urología (tabla 37) los reingresos durante el periodo fueron superiores al 25% (a excepción del año 2016 donde este dato cayó a más de la mitad).

También destacó una estancia media por debajo de la del resto del HUCA, especialmente en la nueva sede.

Como se puede observar, la mortalidad en los dos últimos años también marcó mínimos.

Tabla 37: Evolución anual de los principales indicadores asistenciales de Urología (SIAE).

Servicio	Año	Altas Brutas	Estancia Media	Estancia Mediana	% Mortalidad	Edad Media	% Codificación	Peso Medio	% GRDs Inespecíficos	Reingresos en Servicio	% Reingresos	EM PreQuirúrgica	EM PostQuirúrgica
URO	**2012**	1758	8,02	5	1,14%	63,19	100,00%	0,8318	0,74%	475	27,02	2,21	6,19
URO	**2013**	1819	8,68	6	1,48%	63,55	100,00%	0,882	0,93%	501	27,54	2,38	6,91
URO	**2014**	1495	7,65	5	1,81%	63,58	100,00%	0,8728	1,20%	394	26,35	2,82	5,53
URO	**2015**	1565	6,53	4	0,96%	63,68	99,17%	0,9007	1,60%	414	26,45	1,88	5
URO	**2016**	1657	6,75	4	0,84%	63,65	98,37%	0,8943	3,50%	189	11,41	1,34	5,57

Los datos de Urología a nivel de comportamiento de las variables de actividad asistencial fueron adecuados; sin embargo, los pacientes en aislamiento prácticamente se duplicaron, pasando de 61 a 110 en números absolutos (tabla 38).

La incidencia acumulada pasó de 1,36% a 2,81% ($p<0,001$).

En este servicio, al contrario de lo que ocurrió en los previamente comentados, aumentaron los costes en la nueva sede del HUCA, a pesar de haber disminuido significativamente los días de estancia.

Tabla 38: Descripción de la actividad asistencial en Urología según sede del HUCA.

		Antiguo HUCA	Nuevo HUCA	p-valor
Altas, n		4.404	3.913	
Aislados, n (IA)		60 (1,36)	110 (2,81)	<0,001
No aislados, n		4.344	3.803	
Edad	Años, media (ds)	67,82 (15,50)	65,58 (14,96)	<0,001
Sexo	Hombre, n (%)	3.220 (73,12)	2.958 (75,59)	0,011
	Mujer, n (%)	1.184 (26,88)	955 (24,41)	
Tipo de ingreso	Urgente, n (%)	1.454 (33,02)	1.188 (30,36)	0,018
	Programado, n (%)	2.943 (66,83)	2.714 (69,36)	
	CMA, n (%)	7 (0,16)	11 (0,28)	
Cirugía	Sí, n (%)	3.128 (71,03)	2.916 (74,52)	<0,001
EM prequirúrgica	Días, media (ds)	2,47 (5,71)	1,73 (5,11)	<0,001
Diagnósticos	Número, media (ds)	4,56 (2,92)	3,42 (2,74)	<0,001
Procedimientos	Número, media (ds)	2,16 (1,84)	1,74 (1,58)	<0,001
Técnicas	Número, media (ds)	0,01 (0,26)	0,00 (0,017	0,048
Estancia media	Días, media (ds)	8,35 (9,91)	6,92 (9,96)	<0,001
Tipo de alta	Domicilio, n (%)	4.250 (96,50)	3.793 (96,93)	0,064
	Otro hospital, n (%)	71 (1,61)	42 (1,07)	
	Voluntaria, n (%)	11 (0,25)	6 (0,15)	
	Éxitus, n (%)	58 (1,32)	49 (1,25)	
	Sociosanitario, n (%)	14 (0,32)	23 (0,59)	
Peso del GRD	Media (ds)	0,89 (0,68)	1,18 (1,13)	<0,001
Coste	Euros, media (ds)	4.278,16 (3.247,91)	4.461,13 (3.245,78)	0,008
Días de aislamiento	Días, media (ds)	10,66 (8,05)	13,59 (11,78)	0,060
Días hasta aislar	Días, media (ds)	16,13 (13,14)	16,10 (22,75)	0,991

IA: incidencia acumulada; EM: estancia media; GRD: grupos relacionados por diagnóstico

Los datos de frecuencia de microorganismos en este servicio muestran que más del 40% de los aislamientos en el antiguo HUCA fueron por *Klebsiella* productora de BLEE, y como en otros servicios esta dinámica se vio modificada por la presencia de *Acinetobacter baumannii*, que desplazó a un segundo plano a la *Klebsiella* en el nuevo HUCA (tabla 39).

Tabla 39: Distribución de frecuencias de los MMR en Urología según sede del HUCA.

Antiguo HUCA			Nuevo HUCA		
	Frecuencia	%		Frecuencia	%
Klebsiella blee	26	42,62%	Acinetobacter Baumannii	47	39,83%
Acinetobacter Baumannii	14	22,95%	Klebsiella blee	19	16,10%
Klebsiella Carbapenemasa	10	16,39%	Klebsiella Blee y Carbapenemasa	10	8,47%
SAMR	8	13,11%	SAMR	9	7,63%
E.Coli blee	1	1,64%	Klebsiella Carbapenemasa	8	6,78%
Klebsiella+ABaumannii	1	1,64%	Citrobacter freundi	7	5,93%
Pseudomonas aeruginosa	1	1,64%	Pseudomonas aeruginosa	5	4,24%
Acinetobacter Baumannii+SAMR	0	0,00%	Enterobacter Cloacae Carbapenemasa	3	2,54%
Citrobacter freundi	0	0,00%	Clostridium difficile	2	1,69%
Clostridium difficile	0	0,00%	Enterebacter cloacae B y C	2	1,69%
E.Cloacae B y MultiR	0	0,00%	Stenotrophomonas maltophilia	2	1,69%
Enterebacter cloacae B y C	0	0,00%	Acinetobacter Baumannii+SAMR	1	0,85%
Enterobacter Cloacae Carbapenemasa	0	0,00%	E.Cloacae B y MultiR	1	0,85%
Klebsiella Blee y Carbapenemasa	0	0,00%	Klebsiella+ABaumannii	1	0,85%
K. oxytoca carbapenemasa	0	0,00%	K. oxytoca carbapenemasa	1	0,85%
Stenotrophomonas maltophilia	0	0,00%	E.Coli blee	0	0,00%
	61			**118**	
				111	

Como se puede observar en la representación gráfica de las muestras solicitadas desde el Servicio de Urología, la gran mayoría de las muestras solicitadas fueron de orina (52,9%). Aproximadamente un 24% lo formaron el conjunto de exudado rectal (7,1%), nasal (6,5%), hemocultivos (6,1%) y faríngeo (5,0%) (Figura 47).

Figura 47: Diagrama de nube de las muestras solicitadas por Urología.

e. Medicina Física y Rehabilitación

Los datos que muestra la tabla 40 son un reflejo de la peculiaridad de este servicio, especialmente los referidos a las prolongadas estancias medias, de más de 75 días en todos los casos, el elevado porcentaje de GRDs inespecíficos y, en contraste con otros servicios, la relativamente baja tasa de reingresos.

Tabla 40: Evolución anual de los principales indicadores asistenciales de Medicina Física y Rehabilitación (SIAE).

Servicio	Año	Altas Brutas	Estancia Media	Estancia Mediana	% Mortalidad	Edad Media	% Codificación	Peso Medio	% GRDs Inespecíficos	Reingresos en Servicio	% Reingresos	EM PreQuirúrgica	EM PostQuirúrgica
REH	2012	199	85,73	64	2,51%	56,8	100,00%	2,3547	1,01%	28	14,07	11,88	95,6
REH	2013	195	79,96	59	3,08%	57,57	98,97%	2,6508	3,59%	27	13,85	14,77	105,73
REH	2014	123	85,68	73	0,00%	57,3	100,00%	2,6549	3,25%	11	8,94	41,07	71,23
REH	2015	164	80,09	67	0,61%	57,19	100,00%	2,4	3,05%	14	8,54	36,39	79,49
REH	2016	167	77,63	67	2,40%	59,47	95,81%	2,2844	8,98%	9	5,39	10,4	88,68

También en el caso de Rehabilitación, se produjo un descenso significativo en la incidencia acumulada de aislamientos (-6 puntos porcentuales).

Los pacientes ingresados presentaron varias comorbilidades, como lo indica el número de diagnósticos y procedimientos codificados para los procesos de esta especialidad.

En este servicio, también es especialmente llamativo lo largo que fueron los periodos de aislamientos, con estancias medias que rondaron el mes en el antiguo HUCA y que casi llegan a los dos meses en el nuevo.

Aun así, se logró contener los costes en el nuevo HUCA, con respecto al antiguo HUCA (tabla 41).

Tabla 41: Descripción de la actividad asistencial en Medicina Física y Rehabilitación según sede del HUCA.

		Antiguo HUCA	Nuevo HUCA	p-valor
Altas, n		547	423	
Aislados, n (IA)		125 (22,85)	69 (16,31)	<0,001
No aislados, n		422	354	
Edad	Años, media (ds)	61,57 (14,00)	59,53 (13,63)	0,023
Sexo	Hombre, n (%)	361 (66,00)	283 (66,90)	0,819
	Mujer, n (%)	186 (34)	140 (33,10)	
Tipo de ingreso	Urgente, n (%)	351 (64,17)	312 (73,76)	0,004
	Programado, n (%)	194 (35,47)	111 (26,24)	
	CMA, n (%)	2 (0,37)	0 (0,00)	
Cirugía	Sí, n (%)	278 (50,82)	206 (48,70)	0,554
EM prequirúrgica	Días, media (ds)	22,32 (32,66)	28,89 (41,41)	0,060
Diagnósticos	Número, media (ds)	9,96 (3,46)	8,07 (3,93)	<0,001
Procedimientos	Número, media (ds)	6,97 (4,26)	5,42 (4,04)	<0,001
Técnicas	Número, media (ds)	1,06 (2,49)	0,14 (0,76)	<0,001
Estancia media	Días, media (ds)	100,16 (84,05)	89,74 (71,24)	0,037
Tipo de alta	Domicilio, n (%)	481 (87,93)	365 (86,29)	<0,001
	Otro hospital, n (%)	42 (7,68)	12 (2,84)	
	Voluntaria, n (%)	2 (0,37)	1 (0,24)	
	Éxitus, n (%)	12 (2,19)	7 (1,65)	
	Sociosanitario, n (%)	10 (1,83)	38 (8,98)	
Peso del GRD	Media (ds)	4,18 (5,75)	4,84 (7,94)	0,153
Coste	Euros, media (ds)	20.022,1 (27.503,0)	16.004,5 (21.981,9)	0,009
Días de aislamiento	Días, media (ds)	30,75 (31,72)	54,59 (50,97)	<0,001
Días hasta aislar	Días, media (ds)	72,87 (79,18)	59,29 (64,43)	0,201

IA: incidencia acumulada; EM: estancia media; GRD: grupos relacionados por diagnóstico

El patrón de aislamientos de este servicio en el antiguo HUCA venía dibujado por *Klebsiella* productora de BLEE, seguido por *SARM;* sin embargo y como ocurrió en el caso de Urología y también de Cirugía General y Aparato Digestivo, en la nueva sede ha pasado a cobrar

protagonismo *Acinetobacter baumannii*, ya que este MMR ocupó el primer lugar como motivo de aislamiento en el periodo 2014-16. Las muestras más frecuentemente solicitadas por los facultativos de Medicina Física y Rehabilitación fueron de orina (30,85%), exudado (19,31%), exudado nasal (13,3%) y herida quirúrgica (5,8%).

Tabla 42: Distribución de frecuencias de los MMR identificados en Medicina Física y Rehabilitación según sede del HUCA.

Antiguo HUCA			Nuevo HUCA		
	Frecuencia	%		Frecuencia	%
Klebsiella Blee	66	34,38%	Acinetobacter Baumannii	45	32,61%
SAMR	44	22,92%	SAMR	30	21,74%
Acinetobacter Baumannii	42	21,88%	Klebsiella Blee	25	18,12%
Klebsiella Carbapenemasa	29	15,10%	Klebsiella Carbapenemasa	17	12,32%
A.Baumanii+SAMR	4	2,08%	Klebsiella Blee y Carbapenemasa	7	5,07%
Klebsiella+Baumannii	2	1,04%	Pseudomonas aeruginosa	6	4,35%
Klebsiella+SAMR	2	1,04%	A.Baumanii+SAMR	2	1,45%
A.Baumannii+Klebsiella	1	0,52%	Klebsiella+Baumannii	2	1,45%
Burkholderia cepacia	1	0,52%	Citrobacter freundi	1	0,72%
Enterobacter Cloacae Carbapenema	1	0,52%	Clostridium difficile	1	0,72%
Citrobacter freundi	0	0,00%	Enterobacter Cloacae Carbapenemas	1	0,72%
Clostridium difficile	0	0,00%	Klebsiella+SAMR	1	0,72%
Klebsiella Blee y Carbapenemasa	0	0,00%	A.Baumannii+Klebsiella	0	0,00%
Pseudomonas aeruginosa	0	0,00%	Burkholderia cepacia	0	0,00%
	192			**138**	
				131	

Figura 48: Diagrama de nube de las muestras solicitadas por Medicina Física y Rehabilitación.

f. Neurocirugía

Como en la mayor parte de los servicios previamente analizados, la tasa de reingresos de los pacientes de Neurocirugía resulta elevada (1 de cada 4 pacientes), al igual que la mortalidad. Sin embargo, la estancia media y la estancia media prequirúrgicas aun siendo altas, mostraron un considerable descenso en el último año de la serie (tabla 43).

Tabla 43: Evolución anual de los principales indicadores asistenciales de Neurocirugía (SIAE).

Servicio	Año	Altas Brutas	Estancia Media	Estancia Mediana	% Mortalidad	Edad Media	% Codificación	Peso Medio	% GRDs Inespecíficos	Reingresos en Servicio	% Reingresos	EM PreQuirúrgica	EM PostQuirúrgica
NRC	**2012**	1518	10,8	6	4,55%	57,3	99,80%	1,3408	0,40%	381	25,10	3,27	10,85
NRC	**2013**	1536	10,07	6	3,78%	57,79	99,54%	1,4165	0,85%	372	24,22	3,65	8,99
NRC	**2014**	1302	11,22	7	5,30%	59,13	99,92%	1,412	0,61%	302	23,20	5,97	8,38
NRC	**2015**	1368	10,5	7	4,17%	57,67	98,83%	1,3416	1,68%	343	25,07	5,26	8,11
NRC	**2016**	1499	10,61	6	4,07%	58,88	97,73%	1,2628	3,67%	122	8,14	2,98	9,6

La incidencia acumulada de aislamientos aumentó leve pero significativamente (tabla 44). Otros indicadores de la actividad asistencial se comportan de forma acorde al elevado porcentaje de reingreso, como el aumento de la estancia media previa a la cirugía y los días de aislamiento en la nueva sede.

A pesar de estos datos, los costes se redujeron significativamente.

Tabla 44: Descripción de la actividad asistencial en Neurocirugía según sede del HUCA.

		Antiguo HUCA	Nuevo HUCA	p-valor
Altas, n		3.759	3.513	
Aislados, n (IA)		37 (0,98)	42 (1,19)	<0,001
No aislados, n		3722	3471	
Edad	Años, media (ds)	62,22 (18,75)	60,49 (18,25)	<0,001
Sexo	Hombre, n (%)	1.948 (51,82)	1826 (51,98)	0,913
	Mujer, n (%)	1.811 (48,18)	1.687 (48,02)	
Tipo de ingreso	Urgente, n (%)	1.902 (50,60)	1.656 (49,99)	0,131
	Programado, n (%)	1.853 (49,30)	1.757 (50,01)	
	CMA, n (%)	4 (0,11)	0 (0,00)	
Cirugía	Sí, n (%)	2.348 (62,46)	1.859 (52,92)	<0,001
EM prequirúrgica	Días, media (ds)	3,73 (7,60)	5,01 (12,47)	<0,001
Diagnósticos	Número, media (ds)	4,16 (3,03)	3,25 (2,58)	<0,001
Procedimientos	Número, media (ds)	2,56 (2,36)	1,92 (1,70)	<0,001
Técnicas	Número, media (ds)	0,04 (0,42)	0,01 (0,30)	0,003
Estancia media	Días, media (ds)	11,24 (17,62)	11,25 (18,89)	0,982
Tipo de alta	Domicilio, n (%)	3.371 (89,68)	3.170 (90,24)	0,342
	Otro hospital, n (%)	141 (3,75)	104 (2,96)	
	Voluntaria, n (%)	15 (0,40)	10 (0,28)	
	Éxitus, n (%)	161 (4,28)	157 (4,47)	
	Sociosanitario, n (%)	71 (1,89)	72 (2,05)	
Peso del GRD	Media (ds)	1,93 (2,66)	2,07 (2,55)	0,022
Coste	Euros, media (ds)	9.246,6 (12.740,0)	8.014,6 (8.802,2)	<0,001
Días de aislamiento	Días, media (ds)	13,26 (12,15)	38,19 (32,98)	<0,001
Días hasta aislar	Días, media (ds)	65,94 (69,30)	42,49 (30,93)	0,074

IA: incidencia acumulada; EM: estancia media; GRD: grupos relacionados por diagnóstico

Como se puede consultar en la tabla 45, en este Servicio, como en otros antes, volvió a predominar *Acinetobacter baumannii* (aunque este descendió con el cambio de sede), *SARM* y *Klebsiella* en todas sus combinaciones posibles de resistencia.

Como corresponde a estos MMR, las muestras que se solicitaron con mayor frecuencia fueron el exudado nasal (18,07%), faríngeo (15,7%), urocultivos (17,5%), exudado rectal (12,04%) y aspirado traqueal (8,76%).

Tabla 45: Distribución de frecuencias de los MMR identificados en Neurocirugía según sede del HUCA.

Antiguo HUCA			Nuevo HUCA		
	Frecuencia	%		Frecuencia	%
Acinetobacter Baumannii	43	42,16%	Acinetobacter Baumannii	31	36,05%
Klebsiella	23	22,55%	SAMR	23	26,74%
Klebsiella Carbapenemasa	16	15,69%	Klebsiella	10	11,63%
SAMR	12	11,76%	Klebsiella Carbapenemasa	10	11,63%
Klebsiella+Baumanii	5	4,90%	Klebsiella Blee y Carbapenemasa	8	9,30%
A.Baumanii+SAMR	1	0,98%	Clostridium difficile	2	2,33%
Otros	1	0,98%	A.Baumanii+SAMR	1	1,16%
Pseudomonas aeruginosa	1	0,98%	Serratia Blee	1	1,16%
Clostridium difficile	0	0,00%	Klebsiella+Baumanii	0	0,00%
Klebsiella Blee y Carbapenemasa	0	0,00%	Otros	0	0,00%
Serratia Blee	0	0,00%	Pseudomonas aeruginosa	0	0,00%
	102			86	
				84	

Figura 49: Diagrama de nube de las muestras solicitadas por Neurocirugía.

g. Medicina Intensiva

Aunque puede resultar esperable, la elevada tasa de mortalidad en este servicio no deja indiferente, ya que se situó casi invariablemente por encima del 90%. También son esperables el porcentaje creciente de GRDs inespecíficos, en particular en 2016, año en que superaron el 8%.

Tabla 46: Evolución anual de los principales indicadores asistenciales de Medicina Intensiva (SIAE).

Servicio	Año	Altas Brutas	Estancia Media	Estancia Mediana	% Mortalidad	Edad Media	% Codificación	Peso Medio	% GRDs Inespecíficos	Reingresos en Servicio	EM PreQuirúrgica	EM PostQuirúrgica
MIV	**2012**	356	13,8	6	89,33%	64,2	98,31%	3,7733	3,37%	1	5,24	20,53
MIV	**2013**	383	13,49	6	88,25%	64,43	96,61%	3,7709	4,18%	1	6,68	17,77
MIV	**2014**	340	13,74	6	93,53%	64,62	98,53%	3,7712	4,12%	0	11,24	10,64
MIV	**2015**	346	12,42	5	93,64%	66,47	97,98%	3,3563	4,62%	2	11,47	8,64
MIV	**2016**	358	11,15	4	93,02%	65,27	96,37%	2,6693	8,38%	0	4,57	12,58

La incidencia acumulada de aislados fue muy elevada pero disminuyó significativamente en el nuevo HUCA con respecto al antiguo; también en términos absolutos (de 427 a 354 a pacientes aislados) (tabla 47).

Las estancias medias (casi tres días menos) y los costes (4.000 euros menos) se redujeron significativamente en el nuevo HUCA, de forma casi idéntica a lo que sucedió en el servicio de Rehabilitación.

Como se señaló previamente, la tasa de mortalidad fue muy elevada y, además, lo fue más en el HUCA nuevo que en el antiguo.

Tabla 47: Descripción de la actividad asistencial en Medicina Intensiva según sede del HUCA.

		Antiguo HUCA	Nuevo HUCA	p-valor
Altas, n		943	890	
Aislados, n (IA)		427 (45,28)	367 (41,23)	<0,001
No aislados, n		516	523	
Edad	Años, media (ds)	68,69 (14,26)	67,49 (13,67)	0,065
Sexo	Hombre, n (%)	627 (66,49)	568 (63,82)	0,250
	Mujer, n (%)	316 (33,51)	322 (36,18)	
Tipo de ingreso	Urgente, n (%)	803 (85,15)	772 (86,74)	0,028
	Programado, n (%)	130 (13,79)	117 (13,15)	
	CMA, n (%)	10 (1,06)	1 (0,11)	
Cirugía	Sí, n (%)	390 (41,36)	321 (43,93)	0,286
EM prequirúrgica	Días, media (ds)	8,93 (19,51)	7,43 (15,45)	0,236
Diagnósticos	Número, media (ds)	9,18 (3,59)	7,47 (4,10)	<0,001
Procedimientos	Número, media (ds)	6,13 (3,90)	4,64 (3,77)	<0,001
Técnicas	Número, media (ds)	0,33 (1,42)	0,13 (0,84)	<0,001
Estancia media	Días, media (ds)	16,11 (25,92)	12,75 (19,47)	0,002
Tipo de alta	Domicilio, n (%)	17 (1,80)	19 (2,13)	0,002
	Otro hospital, n (%)	75 (7,95)	33 (3,71)	
	Voluntaria, n (%)	4 (0,42)	8 (0,90)	
	Éxitus, n (%)	847 (89,80)	829 (93,15)	
	Sociosanitario, n (%)	0 (0,00)	1 (0,11)	
Peso del GRD	Media (ds)	4,36 (5,30)	5,09 (7,12)	0,015
Coste	Euros, media (ds)	20.877,9 (25.371,1)	16.675,3 (20.463,0)	<0,001
Días de aislamiento	Días, media (ds)	30,73 (29,94)	39,09 (49,24)	0,004
Días hasta aislar	Días, media (ds)	26,70 (20,67)	23,99 (25,18)	0,098

IA: incidencia acumulada; EM: estancia media; GRD: grupos relacionados por diagnóstico

El *Acinetobacter baumannii* aumentó significativamente su frecuencia en el nuevo HUCA, de forma que lidero claramente el ranking de MMR para este servicio.

También el SARM ha visto como su frecuencia ha aumentado entre el antiguo y el nuevo HUCA (tabla 48).

En la UCI se realizan controles de vigilancia activa por lo que las muestras que más se solicitan son exudado rectal (19,33%), faríngeo (18,66%), aspirado traqueal (15,0%), frotis nasal (15,38%), cultivo de orina (9,26%); (figura 50).

Tabla 48: Distribución de frecuencias de los MMR identificados en Medicina Intensiva según sede del HUCA.

Antiguo HUCA			Nuevo HUCA		
	Frecuencia	%		Frecuencia	%
Acinetobacter Baumannii	172	34,43%	Acinetobacter Baumannii	155	41,58%
Klebsiella blee	97	24,59%	SAMR	60	14,85%
Klebsiella Carbapenemasa	83	25,41%	Klebsiella blee	59	11,88%
SAMR	42	10,66%	Klebsiella Carbapenemasa	38	10,89%
Klebsiella+Baumannii	12	1,64%	Klebsiella Blee y Carbapenemasa	27	6,93%
A.Baumannii+SAMR	7	2,46%	Clostridium difficile	6	3,96%
Klebsiella+SAMR	4	0,82%	A.Baumannii+SAMR	3	2,97%
Burkholderia cepacea	3	0,70%	Pseudomonas aeruginosa	3	1,98%
Clostridium difficile	2	0,47%	Enterobacter Cloacae Carbapenemas	2	0,55%
Pseudomonas aeruginosa	2	0,47%	Klebsiella+Baumannii	2	0,56%
Enterobacter Cloacae Carbapenema:	1	0,23%	Stenotrophomona	2	0,55%
Klebsiella oxytoca blee	1	0,23%	Enterobacter aerogenes	1	0,28%
Klebsiella oxytoca carba	1	0,23%	Klebsiella Cefalosporinasa	1	0,28%
Enterobacter aerogenes	0	0,00%	Klebsiella+SAMR	1	0,28%
Klebsiella Blee y Carbapenemasa	0	0,00%	Burkholderia cepacea	1	0,28%
Klebsiella Cefalosporinasa	0	0,00%	E.Coli blee	1	0,28%
			Serratia blee	1	0,28%
	427			363	
				354	

Figura 50: Diagrama de nube de las muestras solicitadas por Medicina Intensiva.

4.5 ANÁLISIS COMPARATIVO AISLADOS vs NO AISLADOS EN EL PERIODO 2012-2016.

En el total de la muestra, las diferencias entre los pacientes aislados y los no aislados fueron notables en todas las variables tenidas en consideración (tabla 49). Con respecto a los no aislados, los pacientes con un MMR durante su ingreso fueron mayores, con más frecuencia hombres, con ingreso urgente y que habían sido intervenidos quirúrgicamente. Además, fueron pacientes mucho más complejos, al tener significativamente más diagnósticos, procedimientos y técnicas. Estuvieron casi 50 días más ingresados y el resultado fue éxitus con una probabilidad cuatro veces mayor. Finalmente, el coste total fue aproximadamente 16.000 euros mayor que el de los no aislados.

Tabla 49: Descripción de la actividad asistencial de todos los pacientes ingresados en el HUCA durante el periodo 2012-16 según necesidad de aislamiento.

		Aislados	No aislados	p-valor
Edad	Años, media (ds)	66,57 (17,27)	58,82 (24,08)	<0,001
Sexo	Hombre, n (%)	1.963 (65,48)	85.567 (51,67)	<0,001
	Mujer, n (%)	1.035 (34,52)	79.979 (48,31)	
Tipo de ingreso	Urgente, n (%)	2.316 (77,25)	106.600 (64,39)	<0,001
	Programado, n (%)	672 (22,41)	57.677 (34,84)	
	CMA, n (%)	10 (0,33)	1.269 (0,77)	
Cirugía	Sí, n (%)	1.731 (57,74)	60.579 (36,59)	<0,001
EM prequirúrgica	Días, media (ds)	18,76 (28,30)	2,76 (6,40)	<0,001
Diagnósticos	Número, media (ds)	9,30 (3,88)	4,76 (3,37)	<0,001
Procedimientos	Número, media (ds)	6,02 (4,42)	2,43 (2,10)	<0,001
Técnicas	Número, media (ds)	0,62 (1,93)	0,01 (0,23)	<0,001
Estancia media	Días, media (ds)	57,67 (59,48)	8,48 (11,00)	<0,001
Tipo de alta	Domicilio, n (%)	2.124 (70,85)	150.989 (91,21)	<0,001
	Otro hospital, n (%)	223 (7,44)	4.390 (2,65)	
	Voluntaria, n (%)	5 (0,17)	722 (0,44)	
	Éxitus, n (%)	520 (17,34)	7.675 (4,64)	
	Sociosanitario, n (%)	126 (4,20)	1770 (1,07)	
Peso del GRD	Media (ds)	5,34 (7,26)	1,33 (1,67)	<0,001
Coste	Euros, media (ds)	21.785,0 (2.8271,5)	5.507,7 (6.026,5)	<0,001

En la siguiente tabla se pueden consultar las mismas diferencias pero estratificadas según sede del HUCA (tabla 50).

En el nuevo HUCA las diferencias continúan siendo las mismas que en el antiguo, pero han descendido sustancialmente los diagnósticos, técnicas, procedimientos, días de estancia y el coste.

Tabla 50: Descripción de la actividad asistencial según necesidad de aislamiento y según sede del HUCA.

		Antiguo HUCA			Nuevo HUCA		
		Aislados	No aislados	p-valor	Aislados	No aislados	p-valor
Edad	Años, media (ds)	68,07 (16,08)	59,98 (24,04)	<0,001	65,31 (18,12)	57,63 (24,05)	<0,001
Sexo	Hombre, n (%)	886 (64,58)	43.473 (51,77)	<0,001	1.077 (66,24)	42.094 (51,60)	<0,001
	Mujer, n (%)	486 (35,42)	40.494 (48,23)		549 (33,76)	39.485 (48,40)	
Tipo de ingreso	Urgente, n (%)	1.026 (74,48)	51.843 (61,74)	<0,001	1.290 (79,34)	54.757 (67,12)	<0,001
	Programado, n (%)	338 (24,64)	31.225 (37,19)		334 (20,54)	26.452 (32,43)	
	CMA, n (%)	8 (0,58)	899 (1,07)		2 (0,12)	370 (0,45)	
Cirugía	Sí, n (%)	897 (65,40)	31.658 (37,70)	<0,001	834 (51,30)	28.921 (35,50)	<0,001
EM prequirúrgica	Días, media (ds)	16,73 (25,61)	2,79 (6,15)	<0,001	20,94 (30,80)	2,73 (6,65)	<0,001
Diagnósticos	Número, media (ds)	10,63 (3,11)	5,13 (3,45)	<0,001	8,18 (4,11)	4,37 (3,24)	<0,001
Procedimientos	Número, media (ds)	7,59 (4,36)	2,65 (2,20)	<0,001	4,69 (4,01)	2,20 (1,97)	<0,001
Técnicas	Número, media (ds)	1,07 (2,46)	0,01 (0,27)	<0,001	0,24 (1,22)	0,01 (0,16)	<0,001
Estancia media	Días, media (ds)	65,41 (64,69)	8,55 (11,53)	<0,001	51,13 (53,87)	8,40 (10,42)	<0,001
Tipo de alta	Domicilio, n (%)	951 (69,31)	77.023 (91,73)	<0,001	11,73 (72,14)	73.966 (90,67)	<0,001
	Otro hospital, n (%)	149 (10,86)	2101 (2,50)		74 (4,55)	2.289 (2,81)	
	Voluntaria, n (%)	2 (0,15)	348 (0,41)		3 (0,18)	374 (0,46)	
	Éxitus, n (%)	235 (17,13)	3.851 (4,59)		285 (17,53)	3.824 (4,69)	
	Sociosanitario, n (%)	35 (2,55)	644 (0,77)		91 (5,60)	1126 (1,38)	
Peso del GRD	Media (ds)	5,68 (6,69)	1,14 (1,29)	<0,001	5,04 (7,72)	1,52 (1,98)	<0,001
Coste	Euros, media (ds)	27.208,5 (32.023,6)	5.462,3 (6.191,9)	<0,001	17.023,3 (23.508,6)	5.555,2 (5.848,3)	<0,001

Las mismas comparaciones mostradas previamente fueron realizadas con la muestra de 5.996 pacientes obtenida mediante el procedimiento *Propensity Matching* (2.998 aislados y 2.998 no aislados emparejados por edad, sexo y GRD) (tablas 51 y 52). Como se puede observar, las diferencias entre aislados y no aislados se mantienen en todas las variables aunque se redujeron en magnitud, naturalmente con la excepción de las variables de emparejamiento. Los aislados continúan siendo con mayor frecuencia ingresos urgentes, intervenidos quirúrgicamente, tuvieron mayor estancia pre y post-quirúrigica, mayor número de diagnósticos, procedimientos y técnicas. Finalmente, en cuanto al coste, después del emparejamiento los aislados tuvieron un sobrecoste de aproximadamente 14.000 euros más que los no aislados (tabla 52).

Tabla 51: Descripción de la actividad asistencial de la muestra emparejada de pacientes (*Propensity Matching*; n=5.996) ingresados en el HUCA durante el periodo 2012-16 según necesidad de aislamiento.

		Aislados	No aislados	p-valor
Edad	Años, media (ds)	66,57 (17,27)	66,47 (21,04)	0,841
Sexo	Hombre, n (%)	1.963 (65,48)	1.921 (64,08)	0,268
	Mujer, n (%)	1.035 (34,52)	1.077 (35,92)	
Tipo de ingreso	Urgente, n (%)	2.316 (77,25)	2.013 (67,14)	<0,001
	Programado, n (%)	672 (22,41)	954 (31,82)	
	CMA, n (%)	10 (0,33)	31 (1,03)	
Cirugía	Sí, n (%)	1.731 (57,74)	1.039 (34,66)	<0,001
EM prequirúrgica	Días, media (ds)	18,76 (28,30)	3,74 (7,17)	<0,001
Diagnósticos	Número, media	9,30 (3,88)	5,56 (3,67)	<0,001
Procedimientos	Número, media	6,02 (4,42)	2,80 (2,40)	<0,001
Técnicas	Número, media	0,62 (1,93)	0,02 (0,29)	<0,001
Estancia media	Días, media (ds)	57,67 (59,48)	10,47 (14,37)	<0,001
Tipo de alta	Domicilio, n (%)	2124 (70,85)	2.570 (85,72)	<0,001
	Otro hospital, n (%)	223 (7,44)	116 (3,87)	
	Voluntaria, n (%)	5 (0,17)	13 (0,43)	
	Éxitus, n (%)	520 (17,34)	241 (8,04)	
	Sociosanitario, n	126 (4,20)	58 (1,93)	
Peso del GRD	Media (ds)	5,34 (7,26)	1,79 (2,63)	<0,001
Coste	Euros, media (ds)	21.785,0	7.262,7 (8.955,9)	<0,001

Cuando se analizan las mismas diferencias pero estratificadas según sede del HUCA (tabla 52), se puede observar cómo los indicadores mejoraron en el nuevo HUCA con respecto al antiguo (p. ej. sobrecoste en el nuevo HUCA=9.808 euros vs. antiguo HUCA=19.901), a pesar de que continúan existiendo evidentes diferencias entre aislados y no aislados.

Tabla 52: Descripción de la actividad asistencial de la muestra emparejada de pacientes (*Propensity Matching*; n=5.996) según necesidad de aislamiento y según sede del HUCA.

		Antiguo HUCA			Nuevo HUCA		
		Aislados	No aislados	p-valor	Aislados	No aislados	p-valor
Edad	Años, media (ds)	68,07 (16,08)	68,18 (20,61)	0,866	65,30 (18,12)	64,68 (21,34)	0,388
Sexo	Hombre, n (%)	886 (64,58)	995 (65,08)	0,809	1.077 (66,24)	926 (63,04)	0,068
	Mujer, n (%)	486 (35,42)	534 (34,92)		549 (33,76)	543 (36,96)	
Tipo de ingreso	Urgente, n (%)	1.026 (74,78)	964 (63,05)	<0,001	1290 (79,34)	1049 (71,41)	<0,001
	Programado, n (%)	338 (24,64)	549 (35,91)		334 (20,54)	405 (27,57)	
	CMA, n (%)	8 (0,58)	16 (1,05)		2 (0,12)	15 (1,02)	
Cirugía	Sí, n (%)	897 (65,38)	558 (36,49)	<0,001	834 (51,29)	481 (32,74)	<0,001
EM prequirúrgica	Días, media (ds)	16,73 (25,61)	3,68 (6,95)	<0,001	20,94 (30,80)	3,81 (7,43)	<0,001
Diagnósticos	Número, media (ds)	10,63 (3,11)	6,14 (3,77)	<0,001	8,18 (4,11)	4,95 (3,47)	<0,001
Procedimientos	Número, media (ds)	7,59 (4,36)	3,15 (2,51)	<0,001	4,69 (4,01)	2,45 (2,22)	<0,001
Técnicas	Número, media (ds)	1,07 (2,46)	0,02 (0,34)	<0,001	0,24 (1,22)	0,01 (0,24)	<0,001
Estancia media	Días, media (ds)	65,41 (64,69)	10,68 (15,46)	<0,001	51,13 (53,87)	10,26 (13,14)	<0,001
Tipo de alta	Domicilio, n (%)	951 (69,31)	1.323 (86,53)	<0,001	1.173 (72,14)	1.247 (84,89)	<0,001
	Otro hospital, n (%)	149 (10,86)	61 (3,99)		74 (4,55)	55 (3,74)	
	Voluntaria, n (%)	2 (0,15)	5 (0,33)		3 (0,18)	8 (0,54)	
	Éxitus, n (%)	235 (17,13)	116 (7,59)		285 (17,53)	125 (8,51)	
	Sociosanitario, n (%)	35 (2,55)	24 (1,57)		91 (5,60)	34 (2,31)	
Peso del GRD	Media (ds)	5,68 (6,69)	1,53 (1,82)	<0,001	5,68 (6,68)	2,08 (3,24)	<0,001
Coste	Euros, media (ds)	27.208,5 (32.023,6)	7.307,0 (8.731,9)	<0,001	17.023,3 (23.508,6)	7.215,8 (9.190,1)	<0,001

DISCUSIÓN

5. DISCUSIÓN

La situación de vulnerabilidad terapéutica ante el fenómeno de los MMR, el incremento de su incidencia, su rápida diseminación así como el gran impacto económico y alarma social que generan, son preocupaciones de las instituciones y organizaciones sanitarias de todos los países del mundo. La importancia de contribuir al control de la diseminación de las multirresistencias había quedado ya patente en el capítulo introductorio de esta tesis doctoral y ha sido refrendado por sus resultados.

Evidentemente, ni España ni el Principado de Asturias son ajenos a esta inquietud. Asturias, como Comunidad Autónoma, participa en el Plan Nacional frente a las RAM y ha establecido líneas de trabajo dentro del Plan Estratégico de Seguridad de Pacientes para implantar programas de optimización de antimicrobianos y para vigilar, prevenir y controlar los MMR[101,261,262].

A su vez, estos planes nacionales surgen como respuesta a dictámenes de organizaciones sanitarias internacionales pero parece claro que es difícil descender en la cadena de actuaciones, y en ocasiones se produce un espacio demasiado amplio entre las estrategias internacionales y las acciones concretas que deben ejecutarse en los lugares de asistencia sanitaria (quizá no tanto en su ejecución como en la evaluación de su cumplimiento).

El HUCA, como Hospital de Referencia de la Comunidad Autónoma y del Área Sanitaria IV, realiza un importante esfuerzo por adaptarse a la cultura de control de las RAM, de los MMR y, en general, de la seguridad del paciente. De esta manera, participa en diferentes proyectos avalados e impulsados por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad de España, relacionados con la Prevención de Infección: Proyecto Bacteriemia *Zero*, Neumonía *Zero*, Resistencia *Zero*, Infección Quirúrgica *Zero*, Flebitis *Zero*, así como anualmente en el Programa de Higiene de Manos de la OMS y en el EPINE tanto nacional como europeo.

En un nivel todavía mayor de concreción encontramos a los servicios hospitalarios más implicados con el control de los MMR: Microbiología y Medicina Preventiva y Salud Pública. Entre las funciones del Servicio de Medicina Preventiva y Salud Pública en el HUCA está la de asumir las responsabilidades que se derivan del Sistema de Vigilancia, Prevención y Control de las IRAS y coordinar las actividades necesarias para alcanzar el objetivo final de este sistema; esto es, minimizar los riesgos microbiológicos al *'mínimo irreducible'*[263].

Además, nada se puede conseguir si en la triada constituida por la vigilancia, prevención y control de las IRAS no participan todos los niveles y profesionales de la organización sanitaria y todos aquellos que están bajo su amparo, especialmente los pacientes, pero también sus familiares y visitas. La participación en cada una de las facetas de la vigilancia, prevención y control depende de las funciones y competencias profesionales de cada área.

En el Anexo IX, se puede ver a modo de ejemplo una representación gráfica de la implicación de los diferentes servicios del HUCA. Es importante resaltar estos aspectos porque todos ellos apuntan en una misma dirección. Desde las estrategias internacionales más elevadas, pasando por los planes nacionales y los compromisos adquiridos a su través por las CC.AA., hasta el nivel del centro sanitario y de las personas que lo habitan, dibujan una línea de actuación sólida que crea una cultura positiva hacia el control de los MMR. Y esto último, sin duda, tiene un papel determinante en la detección de casos y, por tanto, en el aumento progresivo de la incidencia que se viene observando en los últimos años y que ha quedado también demostrado en este trabajo.

Con esta afirmación no se pretende desmontar toda la teoría causal que vincula el aumento de los MMR a determinadas prácticas antropogénicas (como por ejemplo el uso poco racional de microorganismos, las agresiones medioambientales o los masivos y rápidos movimientos migratorios) sino poner sobre la mesa otro factor que podría ser igual de importante para explicar este incremento: cuanta mayor preocupación hay por un fenómeno, más elevada parece su magnitud.

Por tanto, parece claro que la política concreta de un hospital puede determinar en gran medida que se detecten más o menos casos. Por esta razón, a continuación se expondrán someramente algunas cuestiones relevantes que afectan al HUCA, y que podrían ser útiles para interpretar los hallazgos de este trabajo.

Este hospital, como la gran mayoría de hospitales, posee programas de control de IRAS que establecen los procedimientos a aplicar ante la existencia de MMR, y que se pueden consultar en el Anexo III.

En estos programas se contempla el control de los MMR mediante estrategias de 'aislamiento' de pacientes, es decir, la aplicación de medidas específicas basadas en la transmisión. Esta es una práctica arraigada en las organizaciones sanitarias de todo el

mundo, aunque con diferentes niveles de seguimiento en función de recursos, nivel de formación, situación epidemiológica, etc.

Por una parte, se sigue contemplando por la OMS y organismos internacionales de control de la infección como un requisito para minimizar la transmisión y sin embargo, por otra parte, cada año aumenta el número de publicaciones que se cuestionan esta práctica y que incluso la señalan como un riesgo para el paciente.

Los protocolos seguidos habitualmente para la aplicación de las medidas de aislamiento están basados en las guías de los Centros de Control de Enfermedades de Atlanta. Las guías vigentes en la actualidad son dos: una de 2006 sobre MMR y otra monográfica publicada en 2007 sobre aislamiento de pacientes, para prevenir la transmisión en el ámbito sanitario con sus respectivas actualizaciones según situación y alertas epidemiológicas (enterobacterias productoras de carbapenemasas, Ébola, etc.)[147,148].

Siguiendo sus directrices, el HUCA dispone de un documento llamado *'Guía de aislamiento para pacientes con infecciones transmisibles'*, que fue actualizado en 2017 y que establece los criterios de actuación ante un paciente que precisa ser sometido a precauciones específicas basadas en la transmisión. Esta guía precisa en qué consiste cada tipo de aislamiento, cuándo debe aplicarse, cuándo puede suspenderse, qué criterios deben seguirse de forma empírica, qué cultivos de monitorización y seguimiento de los pacientes deben tenerse en cuenta, etc.[264]. Es importante porque armoniza la actuación ante esta amenaza tan específica.

El Servicio de Medicina Preventiva y Salud Pública del HUCA, diariamente, a partir de un listado de pacientes facilitado por el Servicio de Microbiología con muestras positivas para los MMR que han sido previamente consensuados como tributarios de vigilancia y control, procede a revisar el estado del paciente y a indicar el tipo de aislamiento que precisa. Una vez aislado el sujeto, un profesional de enfermería del Servicio de Preventiva y Salud Pública monitoriza el cumplimiento de las medidas indicadas hasta que el paciente puede ser desaislado, bien porque se han negativizado los cultivos, bien porque es alta o éxitus. Esta monitorización se completa con talleres periódicos de higiene de manos y de aislamientos que pretenden fomentar la adherencia a las medidas de prevención y control básicas, y de crear la cultura positiva hacia el control de los MMR que ha sido nombrada previamente.

De forma periódica, con una cadencia quincenal, el facultativo responsable del seguimiento de los aislamientos elabora un mapa de prevalencia (Anexo X) con la situación de los aislamientos en todas las unidades del HUCA y cuando detecta alguna situación anómala, como un acumulo de casos, cumpla o no los criterios para ser etiquetado como brote (definido como tal según la mencionada guía de aislamiento) se procede a la realización de mapas de incidencia para valorar la potencial transmisión cruzada según las coordenadas epidemiológicas básicas de 'persona, lugar, tiempo' (Anexo X).

Esta información se remite a la Dirección del HUCA y a todos los Jefes de Servicio con el objeto de que la conozcan y transmitan a todos los profesionales, dando así la retroalimentación necesaria, tal como recomiendan las guías de prevención de las IRAS.

La organización de este sistema de gestión puede parecer válida para el control de los MMR; sin embargo, es muy limitada porque la influencia real en los conocimientos, creencias, actitudes y, como consecuencia, en la percepción que tienen los profesionales de autoeficacia para realizar de forma adecuada la actividad prevista, es tan limitada que raras veces se llega a completar en la práctica de forma totalmente satisfactoria.

La conciencia de las barreras existentes y de las habilidades que se necesitan adquirir ha motivado el desarrollo de modelos formativos basados en simulación para conseguir realmente el cambio de conductas necesario y adecuar el comportamiento a las pautas a seguir. Probablemente se tarde en ver resultados, pero ese es el camino definido actualmente y que ha tenido éxito en la modificación de otras conductas complejas (p ej. la prescripción de genéricos).

En todo caso, aún estando de acuerdo en que el cambio de actitud y la mejora de la percepción de autoeficacia se pueden lograr con acciones formativas bien diseñadas, quizá más importante y eficaz sea crear un clima global de necesidad de colaboración para el control de los MMR, para lo cual es muy importante poder transmitir la norma social de que el centro asistencial, la comunidad y el país desean plantar cara a los MMR.

Hasta el momento, todo este marco general sobre la cultura de control de los MMR y luego el marco más básico de la gestión diaria de los pacientes que precisan ser aislados en el HUCA, debería haber ayudado a entender el significado de 'episodio de aislamiento' en su sentido más amplio y pasar a pensar en términos de 'proceso asistencial de un paciente aislado'. Este proceso asistencial del paciente aislado, centra el alcance de esta tesis

doctoral (definida por sus objetivos), y por tanto debe ser el aspecto central de su discusión.

Para esto, primero se empezará por analizar e interpretar la situación que muestran los resultados sobre los pacientes aislados cuando se comparan con los no aislados de forma global y, más adelante, por los periodos definidos por el traslado de hospital: periodo 2012 a junio de 2014 (antigua sede) y desde julio de 2014 a final de 2016 (nueva sede).

De forma previa a esta comparación de aislados y no aislados, parece procedente realizar un primer análisis que determine si en el conjunto de los pacientes ingresados (aislados y no aislados) en el periodo 2012-16 existían diferencias reseñables según hubieran ingresado en una sede u otra (ciertamente no se esperaban, puesto que la población atendida era la misma, el hospital seguía siendo referencia para el área sanitaria IV y para el Principado de Asturias y, por tanto, la dinámica de salud-enfermedad de la población atendida no debería ser muy distinta en un espacio de tiempo como el estudiado).

Efectivamente, las diferencias consideradas de forma general fueron mínimas, por lo que los grupos pueden considerarse homogéneos.

Es cierto que algunas de las pruebas estadísticas pueden arrojar p-valores <0,05, pero esto sólo se debe considerar relevante si la diferencia entre las cifras realmente lo es. En esta ocasión, la elevadísima potencia estadística de este estudio minimiza tanto el error tipo II que puede llevar a conclusiones estadísticamente ciertas, pero sin interés en la realidad.

En todo caso, resulta muy importante señalar que, de forma global (incluyendo aislados y no aislados) tres de las variables más importantes para nuestro trabajo como son el coste, la estancia media y la estancia media pre-quirúrgica no presentaron diferencias que pudieran llamar la atención de ningún experto en gestión que analizara estos datos. Así, la estancia media en el antiguo HUCA fue sólo 0,16 días más prolongada que en el nuevo (este es un ejemplo de diferencias estadísticamente significativas pero conceptualmente estériles). En el caso de la estancia media pre-quirúrgica las diferencias todavía fueron menores (0,07 días), al igual que para los costes, que apenas se diferenciaron en 37 euros a favor del nuevo HUCA.

Quizá merezca una pequeña mención dos variables que sí señalaron una diferencia entre las dos sedes y que fueron una constante a lo largo de este trabajo.

Estas dos variables son el tipo de ingreso urgente que fue cinco puntos porcentuales mayor en el nuevo HUCA, y el tipo de alta a centro socio-sanitario, que se duplica en el nuevo HUCA.

Estas dos características quizá hayan sido las que mejor reflejaron un cambio de actitud general de la sociedad y de los profesionales.

En el primer caso, se puede esperar que un nuevo centro sanitario que se caracteriza por la rápida y eficaz resolución de los casos genere mayor presión asistencial en urgencias, especialmente si se combina con una capacidad decreciente del sistema de Atención Primaria para resolver estas situaciones, ya que la situación de crisis económica afectó de forma más notable a la atención continuada en Atención Primaria que al Servicio de Urgencias de los hospitales.

En el segundo caso, se detectó una mayor alta de pacientes del nuevo HUCA a centros socio-sanitarios, en detrimento de derivaciones a otros hospitales de la Comunidad Autónoma. Este hecho que es esencialmente positivo, porque implica una mejor gestión de los recursos asistenciales, también genera una nueva preocupación en cuanto a los MMR que ya ha sido comentada y que seguramente aparecerá nuevamente a lo largo de esta Discusión: la potencial diseminación de MMR por la red de establecimientos residenciales.

Salvando estas diferencias y siguiendo el hilo argumental que hacía referencia a la comparabilidad de los pacientes, se puede decir que en términos generales los pacientes que fueron ingresados en el viejo y nuevo HUCA fueron homogéneos y no podemos atribuir a un cambio en el tipo de población atendida, en cuanto a variables demográficas y asistenciales básicas, las diferencias que sí se encontraron entre aislados y no aislados en las diferentes sedes.

Basándonos en los resultados de la comparación de los 2.998 pacientes que se aislaron en el HUCA con los 165.546 que no precisaron estas medidas durante todo el periodo (2012-16), y poniendo atención en las diferencias más destacables entre ambos grupos, es posible establecer cuáles son las características que se asociaron al hecho de estar aislado.

Con respecto a los no aislados, el perfil demográfico de un paciente aislado en el HUCA lo dibuja una persona de más edad y con mayor frecuencia hombre. Las personas mayores tienen más probabilidad de presentar una colonización/infección o de adquirirla en el medio hospitalario, quizá por una mezcla de razones inmunológicas, mórbidas y de mayor tiempo de exposición. El sobrediagnóstico en los hombres quizá esté relacionado con un

hecho bastante documentado en la actualidad, que atribuye a los hombres más y mejor atención que a las mujeres, entre los cuales podríamos incluir una mayor detección de MMR por un mayor celo asociado a cuestiones de género.

Por otro lado, los aislados habían ingresado más frecuentemente de forma urgente, se les ha practicado más intervenciones quirúrgicas y su estancia media pre-quirúrgica es más de dos semanas (16 días) superior a la de los pacientes sin aislamiento. El ingreso urgente ya pone tras la pista de un paciente más complejo, que es otra de las características de un sujeto aislado. Al observar la gran diferencia que hay en cuanto a las operaciones quirúrgicas cabría esperar que los pacientes adquieren el MMR en el quirófano o en la fase de recuperación tras la cirugía, pero lo cierto es que si la estancia pre-quirúrgica es tan elevada probablemente es porque ya presentaran el proceso antes de ser intervenidos, de otra manera las estancias pre-quirúrgicas de aislados y no aislados no debería diferir tanto.

Si este razonamiento es cierto, se deberían extremar las medidas de higiene y limpieza en los quirófanos, ya que los portadores de MMR con frecuencia necesitan ser intervenidos cuando ya están colonizados/infectados.

Como ya se comentó, los pacientes aislados presentaron un proceso asistencial sustancialmente más complejo que los no aislados. Prueba de ello lo constituyen los datos sobre las cirugías que se acaban de mencionar, pero también el hecho de que se practiquen sobre los aislados el doble de diagnósticos y procedimientos en el contexto de una hospitalización mucho más prolongada.

El tiempo de estancia en el HUCA de los pacientes aislados fue aproximadamente siete veces mayor que el de los no aislados. Uno de los problemas de tener pacientes muy complejos ingresados durante muchos días está en el aumento del riesgo de sufrir una colonización/infección por otro MMR, hecho cada vez más frecuente en el medio hospitalario y que, sin duda, complica todavía más una situación de suyo espinosa.

Otro de los aspectos más interesantes de esta comparación radica en el tipo de alta.

La primera diferencia destacable y la más importante por razones obvias es que la mortalidad hospitalaria de los aislados es casi tres veces superior a la de los no aislados.

Si esta sobremortalidad es analizada de forma superficial podría atribuirse al MMR una capacidad letal que probablemente no tenga de forma tan acusada, cuando probablemente sólo esté capturando que efectivamente el paciente ya era mucho más complicado en origen por el MMR pero probablemente también por otras cuestiones.

La segunda diferencia tiene que ver con la mayor frecuencia de altas a centros socio-sanitarios que se produce en el colectivo de aislados, resultado de la combinación de pacientes añosos y complejos. Esta circunstancia es especialmente importante porque ayuda a la diseminación de los MMR y subraya nuevamente algo que se comentó en el capítulo de Introducción: existe una creciente necesidad de incluir de forma más rigurosa a estos centros residenciales en los planes y programas concretos para el control de las RAM, MMR e IRAS.

Dado que en la actualidad ningún análisis escapa al barniz de la economía y que la eficiencia es considerada la máxima aspiración de cualquier organización, resulta imperioso hacer una referencia a los costes.

Es muy importante señalar que los 2.998 pacientes aislados le supusieron al HUCA un coste total de 65.311.430 euros durante los cinco años del periodo 2012-16, 13.062.286 euros en cada uno de los años o, lo que es lo mismo, 1.088.523 euros cada mes.

Es cierto que esas cifras no constituirían el total de ahorro, ya que los pacientes podrían haber ingresado igualmente por otro motivo y no por su MMR. En ese caso, y haciendo una sencilla estimación, podríamos imputar a cada uno de esos 2.998 pacientes el coste de los pacientes no aislados, y así calcular que, en el caso de no haber padecido un MMR, esos pacientes habrían consumido 16.512.085 euros durante el periodo completo, 3.302.417 cada año o 275.201 cada mes.

Como resultado se obtendría que los aislados supusieran un sobrecoste mensual de 813.322 euros al mes (1.088.523 euros que realmente costaron los aislados - 275.201 euros que habrían costado en caso de no haber precisado esa medida). Aunque no es menos cierto que si se piensa que un paciente en aislamiento supone 21.785 euros, pero que es así por estar en el hospital una media de casi dos meses, en los cuales a uno de cada dos pacientes se le realiza una intervención quirúrgica y se le proporcionan hasta nueve diagnósticos y seis procedimientos asistenciales complejos, probablemente parezca menos impactante, por más coherente, el coste de 21.785 euros.

En todo caso, ese simple ejercicio matemático debería servir para tomar conciencia del impacto que suponen los aislamientos hospitalarios y el enorme beneficio que se puede lograr con su prevención y control.

Si se incrementara el presupuesto que dedican los hospitales al control de los MMR solo con un 10% de ese sobrecoste, los beneficios pronto quedarían demostrados. Más cuando se

sabe que casi el 50% de las infecciones/colonizaciones intrahospitalarias pueden ser evitadas[182]. Dicho de otra manera, si la organización sanitaria se hubiera planteado firmemente disminuir, aunque solo fuera un 5%, los aislamientos y para ello hubiera invertido realmente recursos, debería saber que con datos del año 2016, en el caso de haberlo conseguido habría ahorrado más de 600.000 euros en ese año.

Por tanto, debemos convencer a los responsables de tomar este tipo de decisiones que el ahorro siempre será proporcional a la ambición del plan de contención y minimización que se decida diseñar y ejecutar[265].

Evidentemente, y al menos desde un punto de vista teórico, donde mejor puede rentabilizarse una hipotética inversión proveniente del ahorro de costes sería en medidas preventivas que garantizaran un entorno seguro mediante una limpieza y desinfección excelentes. Todo esto probablemente dibujaría otro escenario.

Una oportunidad ideal para dar un paso más hacia ese escenario de consolidación de la cultura del control de los MMR la constituyó el cambio de sede del HUCA. Lamentablemente, con el traslado no terminó de materializarse del todo ese escenario, porque si las diferencias entre el grupo de aislados y no aislados son claras para todo el periodo, estas se mantuvieron cuando se compararon los pacientes aislados y no aislados estratificando por sede del hospital (antiguo y nuevo HUCA). Aunque ciertamente y siendo positivos es justo señalar que en el nuevo HUCA algunos de los indicadores asistenciales de los aislados mejoraron mucho con respecto al viejo HUCA, particularmente el tiempo medio de estancia y los costes, ambos aspectos muy positivos y que ayudan a confirmar que un cambio en la organización de la asistencia puede seguirse de un cambio claro en los indicadores.

Quizá habría sido esperable un todavía mejor comportamiento de los resultados en un hospital recién estrenado dado que estructuralmente se diseñó para poder disponer de más habitaciones individuales, todas con baño (en el antiguo emplazamiento existían algunas unidades con baño compartido para dos habitaciones y casi la totalidad de habitaciones eran dobles, e incluso triples); además, los materiales del nuevo hospital, los quirófanos, las salas de técnicas diagnóstico-terapéuticas, la climatización, y todos los parámetros que se puedan establecer respecto al control de las infecciones resultaban positivos a favor del nuevo HUCA. Sin embargo, en algunas cuestiones se puede estar satisfecho, particularmente con los costes, que fueron casi 10.000 euros menores por cada paciente

aislado, en gran medida porque se logró recortar aproximadamente dos semanas la hospitalización de cada paciente aislado, el número de cirugías, los diagnósticos y los procedimientos. Por el contrario, en el nuevo HUCA, la estancia media pre-quirúrgica se elevó casi cuatro días en los pacientes aislados.

Existe una explicación plausible para estos datos, ya que constatamos por el aumento de GRDs inespecíficos en el periodo 2014-16; de hecho, un 4,2% de los pacientes aislados corresponden al GRD-70, no agrupable, y por tanto no computa a efectos de costes, porque el agrupador le asigna coste 0.

Para el resto de variables no afecta que tengamos este porcentaje, puesto que las variables del CMBD se analizan sin necesidad de asignación de GRD. Por tanto, la explicación al descenso del coste puede perfectamente descansar sobre los GRD-70, así como el descenso en la estancia media ya comentado, que resulta coherente con el aumento de las altas a domicilio también en este mismo grupo de aislados, que parece explicar también una mejor gestión de estos. Una explicación tentativa para las dos semanas menos que permanecen los ingresados en el nuevo HUCA podría ser que, al aumentar mucho el número de casos (de 462 en 2012 a 738 en 2016) supuestamente por mayor vigilancia activa, se incorporan como pacientes aislados los que quizá habrían pasado desapercibidos, y por tanto menos graves y que potencialmente generan menos días de estancia.

El alargamiento de la estancia media pre-quirúrgica para los pacientes aislados en el nuevo HUCA podría deberse a la necesidad de programar estos pacientes a primera o última hora de la programación quirúrgica. La tendencia es a intervenir a estos pacientes a última hora de la programación y esto les convierte en claros candidatos al retraso de sus intervenciones al día siguiente o hasta que encuentren otro hueco quirúrgico, aunque este extremo no ha sido comprobado, es decir, no se ha constatado que entre el grupo de pacientes con aislamiento las suspensiones quirúrgicas sean mayores.

Respecto a la evolución de los MMR en el HUCA encontramos una incidencia acumulada (IA) de MMR y una densidad de incidencia (DI) por 1000 estancias que resulta creciente para los años estudiados y que es estadísticamente significativa para la comparación entre el periodo 2012-2014 y 2014-2016, pasando de una IA de 1,61 a 1,95 y de una DI de 1,65 a 2,05 respectivamente. Sin embargo, y sin que se puede considerar una justificación para

restar importancia a esta situación, a continuación también se exponen algunas reflexiones para contextualizar e interpretar estos resultados convenientemente.

Quizá por ser lo más importante, en primer lugar, se debe discutir si el aumento hallado en la incidencia de aislados en la sede nueva del HUCA es fruto de una tendencia secular constante y, por tanto, no excede a lo que se consideraría esperable o, por el contrario, se debe realmente al cambio de sede. Como ya se comentó en distintos apartados, el aumento de las multirresistencias es generalizado a nivel nacional e internacional en las últimas décadas. Diferentes autores han constatado este aumento, tanto en número de aislados como en la variedad de mecanismos de resistencia[266,267].

En este sentido, y haciendo uso de los resultados de este trabajo de investigación, en el antiguo HUCA no se había aislado a ningún paciente por *Klebsiella pneumoniae* productora de *BLEE* y carbapenemasa de forma combinada, mientras que en el nuevo HUCA se aisló a 110 pacientes con estos dos mecanismos de resistencia simultáneos. Es probable que la misma situación epidemiológica se hubiera producido aún si no hubiera mediado el traslado de sede.

Por otro lado, los puntos de corte para determinar la resistencia varían entre diferentes países y dentro de un mismo país entre hospitales, por lo que resulta difícil establecer comparaciones fiables para determinar si los aumentos de un determinado microorganismo son reales o son fruto de las referencias aplicada para determinar el corte sensible-resistente, respecto a otros hospitales de CC.AA. cercanas o de otro países[266].

En todo caso, con bastante probabilidad los cambios en la organización asistencial derivados del cambio de sede no produjeron, en sí mismos, un cambio en la tasa de incidencia de aislamientos, ni aumentándola ni ralentizándola. Sin embargo, es importante señalar que el traslado hacia un hospital nuevo debería haber tenido un impacto positivo, al menos teóricamente, por lo que no detectar un aumento de los aislamientos en el nuevo HUCA tampoco debería vivirse como un resultado del que estar satisfecho. Bien es cierto que en el nuevo HUCA algunas de las medidas con potencial para controlar los MMR no se implementaron hasta meses después del traslado, circunstancia que pudo frenar el impacto positivo inmediato del traslado sobre los aislamientos. Por ejemplo, la identificación precoz de los MMR tiene capacidad para atajar su aumento, pero fue compleja de establecer nada más trasladarse el HUCA, tanto por la estructura necesaria en los laboratorios como por la propia dificultad intrínseca para llevar a cabo las técnicas

tanto de identificación fenotípica como los métodos moleculares. En el nuevo HUCA pronto fue posible la caracterización fenotípica, pero no se dispuso de técnicas de secuenciación para la caracterización molecular hasta tiempo después del traslado[268,269].

Por esta razón, en el caso de los brotes de interés epidemiológico que aparecieron en el HUCA durante este periodo, se enviaban las cepas al laboratorio del centro nacional de epidemiologia para su análisis por métodos moleculares (electroforesis en gel de campo pulsado) para tratar de buscar el agente causal. Así se procedió, por ejemplo, en el brote que se produjo en la unidad de neonatología del HUCA entre noviembre 2014 y febrero 2015, con 17 casos de *Klebsiella productoras de BLEE* con mecanismo de resistencia CTX-M-14, identificados por el laboratorio de referencia nacional. Entonces, el marcador molecular por electroforesis en gel de campo pulsado caracterizó las muestras en tres perfiles: 1 del grupo 1, 15 del grupo 2 y 1 del grupo 3.

Asimismo, el aumento del número de pacientes aislados puede también deberse a una mayor intensidad en la vigilancia epidemiológica ejercida sobre los MMR. En algunos países cada vez se dedican más recursos a los sistemas de vigilancia; además, las técnicas de detección mejoran continuamente, se cursan mayor número de peticiones diagnósticas y, una cuestión aún más importante, existe un mandato de la autoridad sanitaria competente sobre notificación de IRAS[243,270].

En este sentido, en la nueva sede del HUCA se produjeron cambios relevantes en la estructura del laboratorio de Microbiología, ya que el SIM se integró en el laboratorio del HUCA cuando antes dependía del laboratorio de Salud Pública, y se dedicaron nuevos recursos personales al trabajo con las muestras procedentes de los pacientes aislados y resto de muestras epidemiológicas, lo que estableció una dinámica de búsqueda más exhaustiva.

Además, el Servicio de Medicina Preventiva y Salud Pública también incorporó cambios en la composición del equipo de vigilancia de pacientes en aislamiento. Pero quizá, lo más trascendental fue que la aplicación electrónica introdujo un cambio muy importante, ya que con el traslado a la nueva sede del HUCA el personal médico de este servicio pasó a ocuparse del seguimiento diario, cuando en el antiguo HUCA esta tarea era realizada por el personal enfermero; en todo caso es necesario señalar que la fuente de datos del origen del aislamiento fue en los dos periodos (antiguo y nuevo HUCA) el laboratorio del Servicio de Microbiología.

Finalmente, en la nueva sede del HUCA también se produjeron cambios en el número de muestras para vigilancia activa por parte de la UCI debido a la participación de este servicio en el Proyecto Resistencia Zero, que impulsó un chequeo inicial y semanal de todos los pacientes que ingresan en la UCI, estableciendo aislamientos preventivos para tratar de minimizar una potencial transmisión cruzada[171].

Diferentes autores han señalado la importancia de los recursos destinados a la vigilancia y control de la infección hospitalaria y su influencia sobre la disminución de las tasas[204,271]. La OMS recoge este punto en el *core* de medidas propuestas para la gestión de las IRAS en el contexto de la contención de resistencias antimicrobianas[203].

Pero evidentemente, para que una mayor vigilancia y control se materialice en un menor número de casos de aislamiento tiene que pasar un tiempo razonable, y antes de ese momento es esperable que se produzcan aumentos en las tasas de incidencia. Este mismo hecho pudo ser constatado a lo largo de la historia con otros muchos problemas de salud. Por ejemplo, el número de diagnósticos de cáncer de mama aumentaron extraordinariamente en los países ricos durante décadas en gran parte por la implementación de sistemas de detección precoz poblacionales. Solo cuando se satura el efecto de sobrediagnóstico por el efecto de una mayor vigilancia, se pueden empezar a cuantificar realmente sus beneficios.

Un aspecto especialmente importante en el análisis de la evolución del número de aislamientos y que tiene que ver con estos cambios en las políticas de vigilancia y control, lo constituye el hecho de que en el periodo 2012-14 (antiguo HUCA) no se vigilaban de forma activa, y por tanto no se aislaban, los pacientes con *Clostridium difficile* o *Pseudomonas aeruginosa* extremadamente resistente (salvo de forma puntual en el Servicio de Hematología, ya que en 2012-13 se notificó un brote por *Pseudomonas aeruginosa* que no se resolvió de forma completa hasta 2015). Por tanto, durante el periodo 2014-16 (nuevo HUCA) el aumento detectado se debió, en parte, a un aumento de la vigilancia concreta de estos dos MMR. Este efecto de la vigilancia sobre el aumento de la incidencia lo demostraron también otros autores[133,272] y quedó también convenientemente reflejado en los resultados de esta tesis doctoral.

En este estudio, para poder comparar la evolución de los servicios de la forma más homogénea posible, se realizó un análisis de sensibilidad en el que se eliminaron los datos sobre estos dos MMR (excepto *Pseudomonas aeruginosa* para hematología, puesto que ya se

venía monitorizando) en los dos periodos. De este modo, los pacientes en aislamiento en 2014-2016 pasaron a ser 1.465, en lugar de los 1.626 contabilizados cuando se tenían en cuenta todos los MMR. Como consecuencia, la densidad de incidencia fue 1,84 casos por cada 1.000 días de estancia, en vez de 2,05 por cada 1.000. Pero, aunque la incidencia calculada de esta forma se redujo sustancialmente, lo cierto es que continuó habiendo diferencias significativas entre el antiguo y el nuevo HUCA, prueba de que el aumento de la incidencia no se debió únicamente a la introducción de la vigilancia activa de estos dos MMR. Es decir, en el nuevo HUCA la incidencia de aislamientos fue significativamente mayor a la del antiguo, con o sin *Clostridium difficile* y *Pseudomonas aeruginosa*, pero esta circunstancia era esperable habida cuenta de la tendencia creciente experimentada por los MMR en los años previos.

En cualquier caso, de la misma manera que pensar que el cambio de sede tuvo un impacto negativo en los aislamientos parece arriesgado, pensar que las dos sedes del HUCA tuvieron un comportamiento similar en cuanto a los MMR también podría ser una conclusión demasiado simple.

La primera pregunta que emerge de la observación de los datos de incidencia hallados en este trabajo tiene que ver con la importancia del fenómeno de los MMR en el HUCA. Para responder a esta cuestión es necesario poner los resultados de esta tesis doctoral en el contexto de otros estudios nacionales e internacionales. Como quedó patente en el capítulo introductorio, la literatura científica es abundante para casi cualquier aspecto relacionado con la multirresistencia. Sin embargo, la mayor parte de los trabajos consultados se refieren a tasas de incidencia para situaciones de brotes epidemiológicos por MMR concretos[269,273-276].

Las cifras endémicas no se describen de forma tan habitual, y menos las relacionadas con la totalidad de MMR que generan aislamientos en un determinado lugar. Además, muchos de los datos se pueden considerar antiguos, porque, aunque en el mejor de los casos los estudios pueden ser relativamente recientes, en demasiadas ocasiones describen series de casos de hace algunos años. Esta es una importante limitación para las comparaciones, ya que, como vimos en el presente estudio, las tasas de incidencia pueden experimentar variaciones seculares sustanciales.

Jover-Sáenz et al.[278] estudiaron la infección nosocomial por MMR durante un año en un hospital de segundo nivel y encontraron que la incidencia acumulada fue de 4,0 casos por

cada 1.000 ingresos, cifra notablemente inferior a la de este estudio (17,8 casos por cada 1.000 ingresos en todo el periodo estudiado). Además, específicamente la incidencia de *Acinetobacter baumannii* multirresistente en su caso fue de 2,1 por 1.000 ingresos, mientras que en este estudio fue 3,8 en el antiguo HUCA y 4,8 en el nuevo. Es todo caso es muy importante realizar dos consideraciones que cuestionan enormemente la pertinencia de estas comparaciones. Primero, los hospitales de menos de 500 camas tienen una dinámica de MMR muy diferente a los hospitales de tercer nivel. Es bien sabido que estos últimos presentan generalmente un mayor número de aislamientos por MMR por varias razones que han quedado ya expuestas en este trabajo, entre las cuales destacan, evidentemente, el mayor número de pacientes y profesionales, su mayor complejidad, el mayor número de quirófanos y servicios especiales, más material potencialmente contaminable (p. ej. ordenadores, aparataje médico, etc.). Segundo y no por ello menos importante, el estudio de Jover-Sáenz et al. presenta datos de una década anterior, cuando los MMR estaban menos diseminados y los sistemas de detección y vigilancia no estaban tan desarrollados. Como se señaló en el párrafo anterior, la comparación de cifras de prevalencia o incidencia de fenómenos cambiantes solo es posible si los estudios utilizaron datos referidos al mismo periodo de tiempo.

Existe un mayor número de publicaciones referidas a MMR específicos. Por ejemplo, Wenzel et al.[277] consideraron que 0,60 casos de SARM por cada 1.000 estancias es el nivel crítico para hospitales de más de 500 camas, por encima del cual se deberían implementar ya medidas de control adicionales. En el HUCA, los *SARM* generaron 0,55 casos de aislamiento por cada 1.000 estancias en la antigua sede (periodo 2012-14) y 0,56 casos en la nueva sede (periodo 2014-16), por lo que se puede considerar que el HUCA vive una situación de normalidad con respecto a este MMR, aunque bastante cerca del umbral considerado crítico. La monitorización de los aislamientos por *SARM* debe continuar siendo un área de especial interés en el futuro.

Poniendo el foco únicamente en los MMR Gram-negativos, Cerceo et al. en un estudio realizado en 72 hospitales americanos situaron la prevalencia de *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa en el 16%, respecto a todas las enterobacterias aisladas[135]. Los datos de esta tesis doctoral no permiten una comparación adecuada, puesto que no se manejó la información de todas las enterobacterias para determinar esa cifra concreta de prevalencia en el HUCA; pero sí podemos constatar que, en el caso del HUCA, hubo un desplazamiento de *Klebsiella productora de BLEE* y *Klebsiella* productora de

carbapenemasa detectadas de forma aislada, hacia un patrón combinado con ambos mecanismos simultáneamente. Estudiar el origen y la evolución futura de este MMR con ese mecanismo de resistencia combinado podría ser de gran utilidad si se constata que es necesario implementar medidas urgentes y específicas para su control, especialmente si se ven afectadas las unidades de cuidados críticos.[51,278]

Los datos de este trabajo también pueden tratar de compararse con los de los dos principales estudios españoles de las IRAS en el medio hospitalario, es decir, el ENVIN y el EPINE y en diferentes estudios que analizan la evolución de los mismos[279,280]. Los datos del HUCA difieren con respecto a cualquiera de ellos, en particular en el tipo concreto de MMR que protagonizó las infecciones.

En el ENVIN, los principales aislamientos en las infecciones nosocomiales fueron *Staphylococcus aureus coagulasa negativo*, seguido de *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *SARM* y *Acinetobacter baumannii*.

En el EPINE, los principales MMR fueron *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *SARM*, *Staphylococcus aureus coagulasa* negativo y *Klebsiella pneumoniae*. En el HUCA se detectó en primero lugar *SARM*, seguido de *Acinetobacter baumannii* y a continuación *Klebsiella pneumoniae* en todas las variantes que fueron descritas en el capítulo de Resultados.

Como en la mayoría de estudios similares, el servicio con una incidencia de aislamientos por MMR más elevada en el HUCA fue la UCI[278]. La complejidad de los pacientes, la gran diversidad de técnicas invasivas, la cantidad de aparataje médico-tecnológico y la dificultad para ejecutar convenientemente las labores de limpieza, entre otros muchos factores, contribuyen a explicar esta distribución. Casi uno de cada dos pacientes en aislamiento lo estuvieron en la UCI, para después distribuirse por el resto del hospital. De hecho, todos los servicios tuvieron algún paciente aislado durante a excepción del Servicio de Ginecología y Medicina nuclear, el primero quizá por ser un servicio caracterizado por su reducida estancia media y el segundo por tener muy controlados a los pocos sujetos que ingresan.

La estancia media se puede considerar un indicador de gestión sanitaria relativamente grosero, pero en el caso concreto de los aislamientos puede resultar un indicador claro de su impacto en la gestión hospitalaria. Este hecho ha quedado perfectamente reflejado en los resultados de este trabajo, ya que la estancia media de los pacientes en aislamiento en el HUCA fue muy superior a la del resto de pacientes. Concretamente, el exceso de días de

ingreso de los pacientes aislados fue superior a las 6 semanas cuando se compara con el resto de pacientes.

La influencia de los aislamientos en la prolongación de la estancia es uno de los temas más reflejados y unánimes en las publicaciones científicas sobre este tema[281,282]. Gabriel et al. realizaron una revisión que consideró, entre otros aspectos, la prolongación de la estancia y los costes atribuibles a los aislamientos por *Clostridium difficile*. Los estudios incluidos en esta revisión señalaron un incremento medio de la estancia de entre 7 y 14 días[283].

Sin embargo, en el HUCA la estancia media de los pacientes aislados llegó a multiplicar por 7 la duración de los procesos sin aislamiento, por lo que se podría pensar que el HUCA tiene un amplio margen para el acortamiento de esta estancia. En todo caso, es muy importante señalar que el tipo de sistema sanitario y de gestión hospitalaria condiciona mucho este indicador y hace que las comparaciones sean poco precisas, ya que la estancia media es muy determinante en el coste de un ingreso, y en muchos países las aseguradoras sanitarias son mucho más celosas con este indicador que en los países con financiación y prestación pública de la asistencia sanitaria, como España. Aun así, se debe ser consciente que la estancia de los pacientes que requieren aislamiento en el HUCA puede ser reducida, para lo cual el argumento no tiene por qué ser necesariamente el ahorro en los costes, sino que la disminución de la estancia de los pacientes quizá pueda ayudar también a limitar la diseminación hospitalaria de los MMR, en la medida en que puede indicar una mejor gestión global del proceso.

Existen otros dos datos en los resultados de este estudio que llaman la atención en relación a la duración de la estancia. Mientras que la estancia media fue aproximadamente dos semanas menor en el nuevo HUCA que en el antiguo, la estancia pre-quirúrgica y los días que el paciente permanece en aislamiento se incrementaron en la nueva sede. Esto puede deberse al considerable incremento de aislamientos por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas, ya que cuando se identificaba este MMR no se retiraba la prescripción de aislamiento hasta el alta hospitalaria. Ester criterio ha cambiado recientemente, y actualmente también se retira el aislamiento tras dos tandas de cultivos negativos.

Los datos referidos a las estancias medias, junto con la singularidad que supone el incremento de los centros socio-sanitarios como destinos tras el alta y los reingresos hospitalarios, son probablemente los aspectos más trascendentes para la diseminación y perpetuación de los MMR en el ámbito hospitalario. Especialmente, el incremento del alta

a centros socio-sanitarios de los pacientes colonizados por MMR, pone la primera piedra para que se produzca el conocido 'efecto *boomerang*', merced al cual los MMR regresan a los centros hospitalarios a partir del creciente porcentaje de reingresos[117].

Pero lo cierto es que hay un indicador todavía más relevante, la tasa de mortalidad de los pacientes en aislamiento, ya que no sólo resulta tan destacable como los anteriores, sino que además es mucho más preocupante.

En ambas sedes del HUCA la mortalidad rondó el 17% de los pacientes aislados, si bien en otros estudios el porcentaje de muertos es todavía mayor (29,1%)[278]. Aunque en este sentido, quizá sea obligado revisar convenientemente todo el proceso del aislamiento hospitalario, ya que probablemente no se pueda atribuir de forma directa la mortalidad a la adquisición del MMR, máxime si la adquisición fue por transmisión cruzada. Evidentemente no es lo mismo hablar de un paciente fallecido 'con' un MMR que fallecido 'por' un MMR intrahospitalario[284].

Estos dos aspectos, estancia media y mortalidad, tienen mucha influencia en el cálculo de los costes asociados a los MMR. Así, en el HUCA, la diferencia del coste asignado según GRD a los pacientes que fueron sometidos a aislamiento fue 3-4 veces mayor que aquellos que no lo fueron. Distintos autores confirman en sus investigaciones estos hallazgos[281-283,285].

Sin embargo, también es importante advertir que los resultados referidos a los costes de esta tesis doctoral deben ser matizados. Así, la diferencia en el coste medio por proceso entre los pacientes aislados en la antigua y nueva sede del HUCA podría deberse a la menor estancia media pero posiblemente también a la influencia del CMBD, a través de la codificación de diagnósticos y procedimientos que contribuyen a configurar el GRD y el peso y coste asignado. De esta forma, el periodo 2014-16 se caracterizó por una menor codificación de diagnósticos (de 10,63 en el antiguo a 8,18 en el nuevo HUCA), procedimientos (de 7,59 a 4,69) y técnicas (de 1,07 a 0,24), que evidentemente tuvo un reflejo en el peso (de 5,68 a 5,04). Este cambio se produjo en el año 2016 al cambiar de sistema de clasificación de enfermedades e incorporar la CIE-10-MC. Normalmente, este tipo de cambios requieren un proceso de adaptación y aprendizaje que tienen repercusión en el modo de codificar y, por tanto, en el GRD y peso asignado. Esto mismo pudo perfectamente suceder en el nuevo HUCA. Aún con estos matices, todos los resultados relacionados con la prolongación de la estancia e incremento de mortalidad y costes de los pacientes aislados por MMR están ampliamente descritos. También existen publicaciones

que se centran en analizar todo el proceso de aislamiento y los costes por GRD para determinados eventos adversos[286].

En este sentido, un acercamiento a algunos servicios importantes en el HUCA permitieron destacar algunos hechos que parecen relevantes y que pueden ser utilizados por los responsables de la toma de decisiones y por los servicios implicados para tomar conciencia de su situación y contribuir al control de los MMR. Los hallazgos de este trabajo también incorporaron un interesante punto de vista sobre los principales MMR en su conjunto, ya que la mayoría de estudios centran sus esfuerzos en la descripción de un único microorganismo responsable de aislamientos. De todos los MMR, probablemente tres, por diferentes razones, requieran una reflexión profunda que escapa a los objetivos de esta tesis doctoral: *Acinetobacter baumannii, Klebsiella pneumoniae* y *Clostridium difficile*.

En primer lugar, la evolución de los aislamientos por MMR en el HUCA mostró un incremento a expensas de *Acinetobacter baumannii* en todos los servicios analizados, a excepción de Neurocirugía, en donde aumentó el *SARM*[287]. Los servicios con mayor incremento fueron Medicina Interna, Cirugía Vascular, Cirugía General, Rehabilitación, UCI y Urología. En términos generales, este MMR es de los que más preocupación despierta a nivel hospitalario por su elevada difusión y porque actualmente cerca del 100% de los *Acinetobacter baumannii* aislados son multirresitentes[53,54].

La situación de aumento de *Acinetobacter baumannii* se puede considerar uno de los peores escenarios posibles para el control de los MMR en una institución sanitaria. Los resultados de esta tesis doctoral muestran como el HUCA se encuentra en una situación de endemia por este MMR y no difiere de las situaciones de partida informadas por otros autores, tanto endémicas como epidémicas, que publicaron sus estrategias de abordaje para controlar este MMR[170]. Si no se ataja urgentemente su diseminación, *Acinetobacter baumannii* ocupará en los próximos años los múltiples e inverosímiles reservorios en los que suele acantonarse[288].

De hecho, en esta situación, tanto pacientes como el complejo entorno del hospital se pueden convertir en reservorios, y la colonización sólo se combatirá con medidas persistentes en el tiempo y exhaustivas en los procedimientos[232,289].

En segundo lugar, apareció una nueva presentación de *Klebsiella pneumoniae* que combina dos mecanismos de resistencia, a carbapenemasa y betalactamasa de espectro extendido, que no se detectaba en el antiguo HUCA y que supuso un nada despreciable porcentaje de

aislamientos en la nueva sede del HUCA. La aparición de nuevos MMR, o al menos de nuevas formas de resistencia, debería suscitar planes de acción específicos para su control, entre cuyas medidas más evidentes debería estar la información de los facultativos del hospital responsables de la prescripción de antibióticos. Sin embargo, en demasiadas ocasiones los profesionales reconocen desconocer este tipo de cuestiones de su lugar de trabajo.

En tercer lugar, el aislamiento de *Clostridium difficile*, sobre el que no existía vigilancia específica en la antigua sede del HUCA, también supuso un elevado porcentaje de aislamientos en el nuevo HUCA. Como ya se ha comentado previamente, este resultado sirve para ilustrar el papel destacado que tiene este MMR en la actualidad, pero también para ejemplificar cómo cambios en los sistemas de vigilancia pueden producir variaciones en la incidencia y tipos de MMR detectados.

Aunque ya se ha venido señalando trasversalmente a lo largo de los capítulos y apartados previos, en la Discusión de los resultados de una tesis doctoral también es importante realizar una mención a la situación actual y a las líneas de futuro. En la actualidad, muchos autores consideran la indicación de aislamiento como una medida de control de infección pero también como un evento adverso[179,181]. Así, se ha descrito en algunas publicaciones cómo el equipo médico realiza un menor seguimiento de los pacientes aislados[173].

Según los resultados del presente estudio, la probabilidad de ser infectado o/y colonizado por un MMR estaría muy condicionado por el lugar de ingreso del paciente en el HUCA, además de por las características clásicas descritas por diferentes autores[191-193].

Nuestros resultados inciden en el concepto de que el establecimiento de precauciones de contacto es siempre una medida tardía y que evidentemente indican un fracaso de las medidas preventivas. Es siempre tardía porque cuando se instaura el aislamiento, el paciente ya presenta el MMR desde hace días (más o menos en función de la capacidad de respuesta del laboratorio del hospital) y, si las precauciones estándar no se han llevado rigurosamente a cabo -en particular la higiene de manos y la limpieza hospitalarias-, las oportunidades de transmisión se multiplican durante esos días de una manera silenciosa e imposible de controlar.

La colonización del entorno ambiental del HUCA se puede conocer a través de los mapas de prevalencia e incidencia realizados periódicamente por el Servicio de Medicina Preventiva

y Salud Pública, así como por las muestras microbiológicas obtenidas en el contexto de los brotes que se debieron abordar desde julio de 2014 en la nueva sede del HUCA.

A modo de ejemplo, en el Anexo XII se pueden ver las tomas de muestras ambientales realizadas como parte de las medidas de control de un brote por *Acinetobacter baumannii* entre noviembre de 2014 y abril de 2015, en las que se pudo aislar *Acinetobacter baumannii* en varias superficies ambientales. Aunque la recogida de muestras de superficies es controvertida y sólo está indicada en determinados supuestos, diferentes expertos han puesto de manifiesto que su realización es útil dentro de los programas de control de la limpieza hospitalaria o en el abordaje de situaciones de brotes por MMR, siempre que se tengan también en cuenta sus potenciales dificultades y limitaciones[292].

En el HUCA, en las unidades en las que *Acinetobacter baumannii* estaba siendo aislado en muestras clínicas, se pudo recuperar también en sillones, teclados de ordenador, pantallas táctiles de equipos de monitorización, etc., y muy particularmente en las bombas de perfusión.

Por tanto, en la actualidad, parece incuestionable el papel del ambiente hospitalario en la transmisión de MMR, como también lo es que para llegar a esos lugares (teclados o bombas de infusión, por ejemplo) han tenido que mediar también las manos de los profesionales sanitarios[239,290-292].

Además, la interacción entre profesionales, pacientes, vistas y ambiente sanitario (mobiliario, aparatos informáticos, etc.) es un hecho. Y, como ya se señaló previamente, el periodo de supervivencia de MMR en las superficies ambientales es más elevado de lo que los profesionales sanitarios estiman. Así, *Acinetobacter spp* puede sobrevivir hasta un máximo de 11 meses, *Pseudomonas aeruginosa* hasta 16 meses, *Clostridium difficile* (esporas) más de 5 meses, *Klebsiella spp* hasta más 30 meses, etc.[231].

Son cada vez más numerosos los ensayos que evidencian la recolonización de las superficies pocas horas después de la limpieza y proponen diferentes estrategias de repetición de la limpieza, incluso tres o más veces, para conseguir entornos más limpios[236]. También se han introducido nuevas técnicas de desinfección de superficies mediante técnicas '*non-touch*', mediante descontaminación por peróxido de hidrógeno vaporizado/nebulizado, o utilizando equipos de desinfección ambiental a través de la acción de la luz ultravioleta[232].

Específicamente en el HUCA, se han introducido estas estrategias de limpiezas periódicas combinadas con desinfección ambiental con peróxido de hidrógeno, con resultados

excelentes en la UCI a partir de abril de 2016. Aunque esta tesis no tuvo entre sus objetivos evaluar la implantación de este sistema de limpieza, en los datos por servicios es posible apreciar su impacto positivo, así como en el hecho de no haberse detectado *Acinetobacter baumannii* de transmisión intra-UCI en los últimos meses[293].

En todo caso, las estrategias de limpieza que puedan ponerse en marcha o las nuevas técnicas que puedan introducirse no deberían sustituir a la observación estricta de todos los protocolos de actuación, especialmente los referidos al aislamiento de contacto, manejo general de dispositivos clínicos, higiene de manos, uniformidad, etc. De hecho, existe evidencia de que la difusión, actualización y cumplimento de todos estos protocolos han permitido yugular varios brotes hospitalarios de MMR.

El traslado de la antigua sede del HUCA a la nueva se planificó y ejecutó, evidentemente, de la mejor manera posible, aunque es evidente que toda actuación, sea cual sea, es susceptible de ser mejorada cuando se observa serenamente con la experiencia y perspectiva que ofrece con el paso del tiempo. En el caso concreto del control de la infección, en traslado del HUCA no fue una excepción y podría haberse realizado mejor. Dado que una experiencia de la envergadura de un traslado de sede hospitalaria con bastante probabilidad solo se produce una vez en la vida profesional de una persona[250], no es esperable que los siguientes comentarios sean de utilidad ahora para los trabajadores y gestores que participaron en el traslado del HUCA, pero al menos los errores y aciertos que se cometieron deberían ser útiles para que pudieran aprender otros. Los siguiente ocho puntos resumen deben ser tomados como humildes consejos nacidos de esta experiencia.

1. Se debe minimizar el número de pacientes que se trasladan con aislamiento de contacto.
2. Los equipos de las UCI no deben introducirse en el nuevo hospital sin un proceso de desinfección previo.
3. Los equipos de las unidades que hayan tenido aislamientos recientemente, deben ser desinfectados de forma previa a su entrada en la nueva sede del hospital.
4. Sería deseable realizar, en la medida de lo posible, un cribado de búsqueda de MMR a todos los pacientes que se trasladen al nuevo centro.
5. Si es posible, realizar un aislamiento por cohorte, es decir, aislar a los pacientes conjuntamente en una misma unidad al ingreso.

6. Establecer desde el inicio del traslado un protocolo sistemático de limpieza del equipamiento informático.
7. Asegurar que los circuitos iniciales de familiares y visitas son los adecuados, principalmente en UCI.
8. Asegurar que se prepara el traslado de modo que no sea únicamente un cambio de sede, sino que permite cambiar rutinas adquiridas que deben ser modificadas para gestionar de una forma correcta el control de infección.

Además de estas sugerencias para la realización de un traslado hospitalario, a la luz de los hallazgos de este trabajo y de la revisión de la literatura científica previa es posible también realizar indicaciones sencillas sobre algunos puntos clave para la mejora del control de los MMR en el futuro.

1. Priorizar el cribado y la monitorización de los pacientes con el siguiente perfil: varón, mayor de 65 años, que ingresa con carácter urgente, que precisa ser intervenido quirúrgicamente, que presenta diversas comorbilidades (incluso más de 8 diagnósticos) y que proceda o se prevea que puede residir próximamente en un centro socio-sanitario.
2. Establecer sistemas de alarma que permitan identificar con premura pacientes procedentes de centro socio-sanitarios.
3. Establecer un protocolo de limpiezas periódicas y de desinfección de superficies mediante técnicas '*non-touch*' de modo que disminuya la carga microbiológica del hospital. Además, como parte de este proceso, monitorizar periódicamente la limpieza mediante sistemas de detección de Adenosin trifosfato y de marcas de bioluminiscencia.
4. Establecer una política antibiótica con un seguimiento del cumplimiento riguroso y continuo.

LIMITACIONES

Todo trabajo de investigación presenta limitaciones que deben ser puestas de relieve y discutidas para que la interpretación de los resultados lleve a conclusiones útiles.

Indudablemente, las principales limitaciones de este estudio están relacionadas con las fuentes de datos utilizadas. Primero, porque la base de datos definitiva fue el resultado de la fusión de varias, y en ese proceso se pueden producir numerosos errores que, en el mejor de los casos, llevaran a la pérdida de sujetos en aislamiento, lo que habría producido una infraestimación de la incidencia.

No obstante, la minuciosidad con la que se realizó el proceso de fusión de bases de datos y el control de calidad posterior, deberían minimizar estos errores. En todo caso, aunque pretendamos ser muy meticulosos durante la fusión para no incorporar errores nuevos, lo cierto es que no se puede garantizar que cada base de datos utilizada no contuviera ya errores que se produjeron en origen.

Segundo, porque al utilizar fuentes de datos secundarias que no están específicamente diseñadas para una investigación de estas características naturalmente se heredan las limitaciones con las que nació cada base de datos utilizada.

Así se puede decir, por ejemplo, que el CMBD es un instrumento que permite el análisis de gran cantidad de información de forma fácil y eficiente, pero sus limitaciones inherentes aconsejan utilizarlo siempre en combinación con otros métodos de investigación o con otras fuentes de información cuando se pretende valorar aspectos de la asistencia sanitaria.

El CMBD es útil para conocer y evaluar la actividad de los hospitales de forma global, pero es más dudoso que sirva para estudiar cada caso de forma individual. Se sabe que los principales errores del CMBD se producen cuando los pacientes son atendidos por varios servicios dentro de un mismo hospital y en el contexto de un mismo ingreso, ya que en estas situaciones la asignación de estancias y otros indicadores asistenciales es más difícil. Y esas situaciones son bastante comunes en la atención de pacientes hospitalarios en la actualidad.

Otra limitación conocida del CMBD tiene que ver con su dificultad para recoger adecuadamente los diagnósticos principales y secundarios de los pacientes, que dependen

finalmente de la asignación manual o con ayudas automatizadas, de lo recogido en la historia clínica y particularmente a través el informe de alta, cuya calidad es muy variable.

De la misma manera, la principal fortaleza del diseño de los GRDs, es decir, la relativamente escasa cantidad de categorías que abarca para hacerlo más sencillo, se convierte en una de sus principales limitaciones cuando lo que se pretende es estudiar y comparar pacientes de forma individual y no agregada.

Además, una crítica frecuente y clásica a este sistema de clasificación está relacionada con que no contempla, en su justa medida, el nivel de severidad de los pacientes. Los hospitales que reciben casos más complejos y que además tienen actividad docente, como es el caso del HUCA, se pueden ver perjudicados por esta cuestión.

No obstante, existen agrupadores que contemplan esta severidad y, de hecho, en 2016 coincidiendo con el cambio en la codificación de CIE-9-MC a CIE-10-MC/ES, el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e igualdad renovó el agrupador, pasando a utilizarse el conocido como *All Patients Refined* (APR-GRD) a partir de ese año[294].

En este estudio, para el cálculo de costes se utilizó el mismo agrupador para todos los años, incluido el 2016. El agrupador utilizado ha sido *All Patient GRD* (AP-GRD), versión 27.0, 2014[295].

Precisamente este cambio de sistema de codificación para 2016, puede ser una de las limitaciones más importantes en la valoración de algunas de las variables de nuestro trabajo, dado que la dificultad de este cambio ha podido influir en el número de diagnósticos y procedimientos, y como consecuencia en el peso y en los costes.

El hecho de poner o no un diagnóstico secundario como puede ser codificar una enfermedad pulmonar obstructiva crónica o no codificarla, pueden cambiar la asignación del GRD, atribuyendo un GRD con complicación mayor o sin complicación, distorsionando así el coste imputado.

En cualquier caso, el que la información obtenida del CMBD en el último año infravalore el coste asignado a los pacientes en aislamiento es una limitación relativa porque el GRD asignado y el coste imputado, aun en el caso de haberse subestimado, resultaron suficientemente elevados como para proponer la necesidad de establecer medidas correctoras.

También se tiene que tener en cuenta que la identificación de un MMR y, por tanto, la recomendación de aislamiento del paciente que lo porta, depende en gran medida del criterio clínico de los facultativos para solicitar pruebas de laboratorio de identificación de microorganismos. Hay que considerar entonces, que el etiquetado de aislamientos está muy influenciado por la cultura del hospital y sus profesionales con respecto a los MMR y de la existencia o no de mecanismos activos que faciliten su identificación.

En este sentido, se puede suponer que la incorporación del HUCA al proyecto Resistencia *Zero* habría condicionado un aumento de las muestras solicitadas, pero como se detectaron servicios concretos en los que la incidencia de asilamientos descendió (p. ej. Medicina Intensiva), no es posible atribuir el incremento de los MMR en la nueva sede únicamente a una mayor detección, por una mayor búsqueda, al menos no hasta el momento.

Quizá se debería haber estudiado el número total de muestras solicitadas por cada servicio en cada sede del HUCA, para analizar si hubo incrementos inusuales de las solicitudes con potencial para afectar a los resultados. Además, la historia clínica electrónica podría haber facilitado este análisis.

Por último, otra limitación está relacionada con el periodo de tiempo seleccionado para realizar la presente investigación.

El traslado de un hospital del tamaño, complejidad y características del HUCA, es tan complicado que tiene capacidad para generar un caos asistencial de una magnitud incalculable. De hecho, implica una operación logística muy compleja, de la que hay pocas experiencias en España.

Aunque el traslado del HUCA fue controvertido y generó opiniones encontradas, lo cierto es que se realizó de una forma bastante armónica y que ha recibido alabanzas fuera de la Comunidad Autónoma en la que se produjo.

Evidentemente, esto no puede decirse en concreto para el año 2014, ya que en el momento álgido la situación fue muy complicada tanto para los gestores, profesionales sanitarios y usuarios. Por esta razón, para los análisis comparativos entre las sedes del HUCA, quizá habría sido deseable realizar un análisis de sensibilidad eliminando todos los pacientes que fueron dados de alta seis meses antes y seis después del momento del traslado.

También habría sido interesante realizar un análisis con una serie de años más amplia, fundamentalmente para dilucidar si el aumento en la incidencia de aislamientos fue un

hallazgo casual, o respondió a la evolución normal que llevaban los MMR en el HUCA, o fue fruto del traslado de sede pero transitorio o fue fruto del traslado y además permanente.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

Considerando todo lo expuesto hasta el momento, y tras la interpretación de los principales resultados del presente trabajo de investigación, del análisis de la literatura científica revisada y de la propia experiencia profesional con este asunto, es posible concluir que:

1. La evolución de los pacientes sometidos a precauciones de contacto por MMR en el HUCA tuvo una tendencia creciente en el quinquenio 2012-16. En 2012, y por cada 1.000 días de estancia, se aisló a 1,4 pacientes, mientras que en 2016 esta tasa de incidencia creció hasta situarse en 2,3 aislados por cada 1.000 días. Este crecimiento sostenido se acentuó en los dos últimos años, coincidiendo con el traslado a la nueva sede del HUCA, quizá porque en esta sede los procedimientos de vigilancia, diagnóstico y notificación fueron más eficaces, pero quizá también por la propia dinámica de los MMR, que se caracteriza por la constante aparición de nuevas formas y combinaciones.
2. En términos generales, el traslado hospitalario supuso un impacto en todos los aspectos de la actividad asistencial, con un cambio sustancial en los indicadores de actividad hospitalaria. En particular, los servicios de Urgencias, Consultas Externas y Cirugía Ambulatoria sufrieron un aumento significativo de su demanda. Sin embargo, cuando se compararon los pacientes aislados en las dos sedes del HUCA, se constató también una mejor atención a estos pacientes en la nueva sede, con menor número de diagnósticos y procedimientos, y una reducción significativa de las estancias hospitalarias y los costes.
3. Los cinco MMR con mayor incidencia en el HUCA durante el periodo de estudio fueron *Klebsiella pneumoniae*, *SAMR*, *Acinetobacter baumannii*, *Clostridium difficile* y *Pseudomonas aeruginosa*. Sin embargo, es necesario señalar que los Sistemas de Vigilancia, Prevención y Control de las IRAS son programas que se adaptan a los requerimientos epidemiológicos: en la nueva sede del HUCA se vigilaron MMR no contemplados en la antigua, como *Clostridium difficile* y *Pseudomonas aeruginosa,* y aparecieron nuevos patrones de resistencia, como *Klebsiella pneumoniae productora de* BLEE *y carbapenemasa*.
4. Se puede considerar que los MMR tuvieron un importante impacto en la asistencia sanitaria prestada por los distintos servicios clínicos del HUCA, si bien esto no queda

reflejado en los indicadores de gestión habitualmente utilizados, al no aparecer los pacientes agrupados por la variable 'aislamiento'. En los servicios hospitalarios con mayor prevalencia de MMR, la importancia de *Acinetobacter baumannii* fue destacada, y además aumentó significativamente con el cambio a la nueva sede del HUCA. Este MMR es particularmente complejo de erradicar y requiere de procedimientos de limpieza exhaustivos y mantenidos en el tiempo.

5. Con respecto a los pacientes no aislados, aquellos que recibieron aislamiento de contacto por un MMR tuvieron una estancia hospitalaria total significativamente más prolongada, así como también una mayor estancia pre-operatoria. Además, presentaron peores indicadores de mortalidad, mayor número de diagnósticos y procedimientos, y un peso y coste por proceso más elevados. En este sentido, se pudo estimar que el impacto económico de los pacientes en aislamiento fue de entre 813.322 y 1.088.523 euros mensuales.

6. Las causas de la aparición y aumento de los MMR se consideran multifactoriales. Los MMR conviven en el ámbito hospitalario con los profesionales, pacientes, familiares y visitas. Sólo la conducta preventiva adecuada, el cumplimiento de las precauciones estándar y las medidas de control tienen capacidad teórica para interrumpir la transmisión cruzada. Sin embargo, las medidas de control deben considerarse siempre tardías, ya que sólo interrumpen, en el mejor de los casos, la transmisión de los MMR detectados, pero no tienen influencia alguna sobre los MMR no detectados.

7. Prevenir la aparición de nuevos MMR precisa de un compromiso importante de toda la organización sanitaria, de forma que se cree una norma social que ponga en valor las medidas de control frente a los MMR y se elaboren políticas concretas de uso de antibióticos que preserven el arsenal terapéutico de acuerdo al mapa de MMR del HUCA. Por tanto, además de por los gestores sanitarios, la responsabilidad debe ser compartida por los prescriptores de antibióticos, los profesionales que administran cuidados al paciente, los responsables de la vigilancia epidemiológica y los usuarios.

8. La limpieza hospitalaria, la higiene y la desinfección son aspectos clave para minimizar la carga bacteriana intrahospitalaria. Es fundamental dimensionar de forma adecuada el equipo de limpieza y garantizar el uso seguro de los recursos materiales, dispositivos y equipamiento del hospital. En el HUCA, es necesario incluir específicamente en los

planes de limpieza los distintos dispositivos y sistemas informáticos, por su capacidad para diseminar MMR.

9. Las áreas de vigilancia, prevención y control de las IRAS se complementan pero definir las funciones y responsabilidades de cada una de ellas es fundamental para ser eficientes. Comunicar la información y analizarla correctamente es uno de los puntos clave para mejorar los resultados.

LISTADO DE FIGURAS

Figura 1: Evolución histórica de las resistencias antimicrobianas. 25
Figura 2: Porcentaje de aislamientos por SARM por países de la UE. 26
Figura 3: Distribución mundial de plásmidos IncL/M portadores de genes de producción de ß-lactamasas. 28
Figura 4: Transferencia de mecanismo de resistencia a través de un plásmido. 29
Figura 5: Aislamientos de Enterobacterias resistentes (mcr1) a 21 de junio 2016. 32
Figura 6: Asociación entre el uso de los antimicrobianos y la frecuencia de *Streptococcus pneumoniae* resistentes a la penicilina. 33
Figura 7: Incremento en el número de personas en situación de pobreza según dos escenarios. 34
Figura 8: Muertes según causa en el mundo y estimación del número de muertes por RAM en 2050. 36
Figura 9: Planes de acción nacional frente a las resistencias antimicrobianas. 38
Figura 10: Componentes esenciales de los programas de prevención y control de las infecciones en los centros de atención sanitaria. 41
Figura 11: Situación epidemiológica de *Klebsiella pneumoniae* productora de KPCs. 45
Figura 12: Situación epidemiológica de *Klebsiella pneumoniae* productora de OXA-48. 46
Figura 13: Situación epidemiológica de *Klebsiella pneumoniae* productora de NDM-1. 46
Figura 14: Distribución geográfica de enterobacterias productoras de carbapenemasa. 48
Figura 15: Guías nacionales en Europa según país. 62
Figura 16: Riesgo de adquisición del MMR que infectó al ocupante previo de la habitación hospitalaria. 79
Figura 17: Intervenciones potenciales en la cadena de transmisión. 82
Figura 18: Emplazamientos antiguo y nuevo del HUCA en Oviedo. 84
Figura 19: Precauciones en pacientes aislados según el mecanismo de transmisión del MMR. 92
Figura 20: Algoritmos de actuación utilizados en el seguimiento de los pacientes aislados por MMR. 94
Figura 21: Diferencias estandarizadas en las medias antes y después del emparejamiento 109
Figura 22: Diferencias antes y después del emparejamiento en cada variable seleccionada 110
Figura 23: Mapa sanitario del Principado de Asturias. Distribución por áreas sanitarias. 113
Figura 24: Detalle de recursos sanitarios (24a) y pirámide de población (24b) del área sanitaria IV. 114
Figura 25: Procedencia de la población extranjera del área sanitaria IV del Principado de Asturias. 115
Figura 26: Distribución de la población extranjera según sexo y región mundial de procedencia. 115
Figura 27: Conjunto de edificaciones que formaban la sede del antiguo HUCA. 116
Figura 28: Evolución del número absoluto de aislados. 123
Figura 29: Evolución de la incidencia acumulada de aislamientos. 123
Figura 30: Evolución de la estancia media de los pacientes aislados 125
Figura 31: Ingresos por procedencia según sede del HUCA 127
Figura 32: Distribución de las altas hospitalarias según sede del HUCA. 131
Figura 33: Ingresos de pacientes aislados por procedencia según sede del HUCA 133
Figura 34: Distribución de las altas hospitalarias de pacientes aislados según sede del HUCA. 133
Figura 35: Evolución de los principales MMR según sede del HUCA. 137
Figura 36: Evolución de las variantes de *Klebsiella penumoniae* según sede del HUCA. 137
Figura 37: Nube de antibióticos según frecuencia de uso en pacientes aislados. 138
Figura 38: Evolución de la pauta de antibióticos según sede 139
Figura 39: Distribución de *Klebsiella pneumoniae* BLEE y *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa según servicio y sede del HUCA. 143
Figura 40: Distribución de *Klebsiella pneumoniae* BLEE + carbapenemasa según servicio y sede del HUCA. 144
Figura 41: Distribución de *SARM* según servicio y sede del HUCA 144
Figura 42: Distribución de Acinetobacter baumannii según servicio y sede del HUCA. 145
Figura 43: Distribución de *Clostridium difficile* y *Pseudomonas aeruginosa* según servicio y sede del HUCA. 146
Figura 44: Diagrama de nube de las muestras solicitadas por Medicina Interna. 149
Figura 45: Diagrama de nube de las muestras solicitadas por Cirugía Vascular. 152
Figura 46: Diagrama de nube de las muestras solicitadas por Cirugía General y Aparato Digestivo. 155
Figura 47: Diagrama de nube de las muestras solicitadas por Urología. 158
Figura 48: Diagrama de nube de las muestras solicitadas por Medicina Física y Rehabilitación. 161
Figura 49: Diagrama de nube de las muestras solicitadas por Neurocirugía. 164
Figura 50: Diagrama de nube de las muestras solicitadas por Medicina Intensiva. 167

LISTADO DE TABLAS

Tabla 1: Tasas de resistencia según el dispositivo y el tipo de resistencia en los EE.UU. 77
Tabla 2: Distribución de los sujetos incluidos en el estudio según sus variables principales. 90
Tabla 3: Criterios recomendados para la identificación y vigilancia del estado de portador. 95
Tabla 4: Descripción de las variables obtenidas a partir del CMBD. 99
Tabla 5: Descripción de las variables obtenidas a partir del registro del Servicio de Microbiología. 103
Tabla 6: Descripción de las variables obtenidas a partir del registro de Medicina Preventiva y Salud Pública. 104
Tabla 7: Descripción de las variables del estudio. 107
Tabla 8: Diferencias en la gestión de las sedes del HUCA. 118
Tabla 9: Camas y quirófanos disponibles y funcionantes al mes durante 2014. 119
Tabla 10: Datos asistenciales del HUCA en el periodo 2012-16 (SIAE). 120
Tabla 11: Análisis de la evolución anual de las estancias medias en el HUCA. 122
Tabla 12: Evolución de episodios y estancias según tipo de paciente, y evolución de la incidencia de aislamientos. 124
Tabla 13: Altas de pacientes según año y base de datos utilizada. 126
Tabla 14: Días de estancia por paciente según sede del HUCA. 126
Tabla 15: Distribución de la muestra total por sexo según sede del HUCA. 126
Tabla 16: Listado de los 25 principales GRDs en el antiguo HUCA. 128
Tabla 17: Listado de los 25 principales GRDs en el nuevo HUCA. 128
Tabla 18: Distribución de frecuencias de los diagnósticos principales según sede del HUCA. 129
Tabla 19: Pacientes según servicio y sede del HUCA. 130
Tabla 20: Pesos y costes según sede del HUCA. 131
Tabla 21: Distribución de los pacientes aislados por sexo según sede del HUCA. 132
Tabla 22: Características asistenciales de los pacientes aislados según sede del HUCA. 134
Tabla 23: Pesos y costes según sede del HUCA. 134
Tabla 24: Distribución de frecuencias de MMR según sede del HUCA. 136
Tabla 25: Incidencia de aislamientos según servicio de hospitalización y sede del HUCA.* 141
Tabla 26: Incidencia de aislamientos según sede del HUCA (sin contabilizar *Clostridium difficile* y *Pseudomonas aeruginosa* del periodo 2014-16). 141
Tabla 27: Incidencia de aislamientos según servicio de hospitalización en el nuevo HUCA contabilizando y sin contabilizar *Clostridium difficile* y *Pseudomonas aeruginosa* del periodo 2014-16. 142
Tabla 28: Evolución anual de los principales indicadores asistenciales de Medicina Interna. 147
Tabla 29: Descripción de la actividad asistencial en Medicina Interna según sede del HUCA. 148
Tabla 30: Distribución de frecuencias de los MMR identificados en Medicina Interna según sede del HUCA. ... 149
Tabla 31: Evolución anual de los principales indicadores asistenciales de Cirugía Vascular. 150
Tabla 32: Descripción de la actividad asistencial en Cirugía Vascular según sede del HUCA. 151
Tabla 33: Distribución de frecuencias de los MMR identificados en Cirugía Vascular según sede del HUCA. 152
Tabla 34: Evolución anual de los principales indicadores asistenciales de Cirugía General 153
Tabla 35: Descripción de la actividad asistencial en Cirugía General según sede del HUCA. 154
Tabla 36: Distribución de frecuencias de los MMR identificados en Cirugía General según sede del HUCA. 155
Tabla 37: Evolución anual de los principales indicadores asistenciales de Urología. 156
Tabla 38: Descripción de la actividad asistencial en Urología según sede del HUCA. 157
Tabla 39: Distribución de frecuencias de los MMR en Urología según sede del HUCA. 158
Tabla 40: Evolución anual de los principales indicadores asistenciales de Rehabilitación. 159
Tabla 41: Descripción de la actividad asistencial en Rehabilitación según sede del HUCA. 160
Tabla 42: Distribución de frecuencias de los MMR identificados en Rehabilitación según sede del HUCA. 161
Tabla 43: Evolución anual de los principales indicadores asistenciales de Neurocirugía. 162
Tabla 44: Descripción de la actividad asistencial en Neurocirugía según sede del HUCA. 163
Tabla 45: Distribución de frecuencias de los MMR identificados en Neurocirugía según sede del HUCA. 164
Tabla 46: Evolución anual de los principales indicadores asistenciales de Medicina Intensiva. 165
Tabla 47: Descripción de la actividad asistencial en Medicina Intensiva según sede del HUCA. 166
Tabla 48: Distribución de frecuencias de los MMR identificados en Medicina Intensiva 167
Tabla 49: Descripción de la actividad asistencial de todos los pacientes ingresados en el HUCA durante el periodo 2012-16 según necesidad de aislamiento. 168
Tabla 50: Descripción de la actividad asistencial según necesidad de aislamiento y según sede del HUCA. 170
Tabla 51: Descripción de la actividad asistencial de la muestra emparejada de pacientes (*Propensity Matching*) ingresados en el HUCA durante el periodo 2012-16 según necesidad de aislamiento. 171
Tabla 52: Descripción de la actividad asistencial de la muestra emparejada de pacientes (*Propensity Matching*) según necesidad de aislamiento y según sede del HUCA. 173

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

REFERENCIAS

1. Alarcón T, D'Auria G, Delgado S, Del Campo R, Ferrer M. Microbiota. En: Del Campo R, coordinadora. Procedimientos en Microbiología Clínica. Madrid: Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica; 2016.
2. Luckey TD. Introduction to intestinal microecology. Am J Clin Nutr. 1972; 25(12):1292-4.
3. Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised Estimates for the number of Human and Bacteria Cells in the Body. PLoS Biol. 2016;14(8):e1002533.
4. Adegoke AA, Faleye AC, Singh G, Stenström TA. Antibiotic Resistant Superbugs: Assessment of the Interrelationship of Occurrence in Clinical Settings and Environmental Niches. Molecules. 2016; 22(29):1-17.
5. Cerqueira GC, Earl AM, Ernst CM, Grad YH, Dekkerb JP, Feldgarden M et al. Multi-institute analysis of carbapenem resistance reveals remarkable diversity, unexplained mechanisms, and limited clonal outbreaks. PNAS. 2017;114(5):1135-40.
6. Foz A. La resistencia bacteriana a los antibióticos. Discurso de ingreso en la Real Academia de Medicina de Barcelona como académico numerario. Barcelona: Real Academia de Medicina de Barcelona; 1977.
7. Fleming A. On the antibacterial action of cultures of a Penicillium, with special reference to their use in the Isolation of B. influenzæ. Br J Exp Pathol. 1929;10(3):226-36.
8. Torres C. La resistencia bacteriana a los antibióticos, siete décadas después de Fleming. Discurso de recepción académica. Zaragoza: Academia de Farmacia Reino de Aragón; 2012.
9. García JA, Barberán J, Sociedad Española de Quimioterapia. La otra historia de los antimicrobianos. Ars Medica, 2006.
10. Fleming A. Discurso en la recepción del Premio Nobel de Medicina. Estocolmo: Real Academia Sueca de Ciencias; 1945.
11. Organización Mundial de la Salud. Asamblea General sobre la resistencia a los antimicrobianos. Resolución (A/71/L.2) 70/3. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2016.
12. Organización Mundial de la Salud. Plan de acción global contra la multirresistencia. Documento WHA68/2015/REC/1, anexo 3. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2015.
13. Organización Mundial de la Salud. 54º Consejo Directivo, 67ª Sesión del Comité Regional de la Organización Mundial de la Salud para las Américas. Plan de Acción sobre la Resistencia a los Antimicrobianos, CD54/12, Rev.1. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2015.
14. Organización Mundial de la Salud. Asamblea Mundial de la Salud A69/24. Plan de Acción Mundial sobre la Resistencia a los Antimicrobianos. Informe de la Secretaría. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2016.
15. World Health Organization: Library. Data Global Action Plan on Antimicrobial Resistance. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2015.
16. Food and Agriculture Organization of the United Nations. El Plan de Acción de la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura sobre la resistencia a los antimicrobianos 2016-2020. Roma: FAO; 2016.
17. European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption. Vision and Strategy 2016-2020 EMA/326299/2015. Londres: European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption; 2015.
18. Matthiessen L, Bergström R, Dustdar S, Meulien P, Draghia-Akli R. Increased momentum in antimicrobial resistance Research. Lancet. 2016; 388(1047):865.
19. Davies J, Davies D. Origins and evolution of antibiotic resistance. Reflections on resistance Microbiol Mol Biol Rev. 2010; 74(3):417-33.
20. Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud. Antimicrobial resistance bibliography. OPS/HCP/HCT/187/01 2001. Washington: OPS/OMS; 2001.
21. Farr BM, Salgado CD, Karchmer TB, Sherertz RJ. Can antibiotic-resistant nosocomial infections be controlled?. Lancet. 2001;1:38-45.

22. Uchil RR, Kohli GS, Katekhaye VM, Swami OC. Strategies to Combat Antimicrobial Resistance. J of Clinand Diagn Res. 2014;8(7):1-4.

23. Dancer SJ, Shears'P, Platt DJ. Isolation and characterization of coliforms from glacial ice and water in Canada's High Arctic. J Appl Microbiol. 1997; 82:597-609.

24. D'Costa VM, King CE, Kalan L, Morar M, Sung WW, Schwarz C, et al. Antibiotic resistance is ancient. Nature. 2011;477:457-61.

25. Perron G, Whyte L, Turnbaugh P, Hanage WP, Dantas G, Desai MM. Functional characterization of bacteria isolated from ancient Arctic soil exposes diverse resistance mechanisms to modern antibiotics. PLoS ONE. 2015;10(3):e0069533.

26. Theis KR, Dheilly NM, Klassen JL, Brucker RM, Baines JF, Bosch TCG, et al. Getting the hologenome concept right: an ecoevolutionary framework for hosts and their microbiomes. mSystems. 2016;1(2):e00028-16.

27. Perry JA, Westman EL, Wright GD. The antibiotic resistome: what's new?. Curr Opin Microbiol 2014;21:45–50.

28. Sadeghi M, Zolfaghari B, Jahanian-Najafabadi A, Abtahi SR. Anti-pseudomonas activity of essential oil, total extract, and proanthocyanidins of Pinus eldarica Medw.bark. Res Pharm Sci. 2016;11(1):58–64.

29. Reguero MT, Mantilla JR, Valenzuela de Silva EM, Falquet L, González EB, Flores V et al. Análisis genómico del resistoma de la cepa de Acinetobacter baumannii ABIBUN 107m multi-resistente y persistente en hospitales colombianos. Rev Colomb Biotecnol. 2014;16(2):104-13.

30. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2015. Annual report of the European antimicrobial resistance surveillance network. Estocolmo: ECDC; 2017.

31. Woodford N, Livermore DM. Infections caused by Gram-positive bacteria: a review of the global challenge. Journal of Infection. 2009; 59(S1):S4-S16.

32. Yigit H, Queenan AM, Anderson GJ, Domenech-Sanchez A, Biddle JW, Steward CD et al. Novel carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase, KPC-1, from a carbapenem-resistant strain of *Klebsiella pneumoniae*. Antimicrob Agents Chemother. 2001;45(4):1151-61.

33. Bratu S, Mooty M, Nichani S. Emergence of KPC-possessing *Klebsiella pneumoniae* in Brooklyn, New York: Epidemiology and recommendations for detection. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2005;49(7):3018–3020.

34. Bradford PA, Bratu S, Urban C. Emergence of carbapenem-resistant *Klebsiella Species* Possessing the Class A Carbapenem-Hydrolyzing KPC-2 and Inhibitor-Resistant TEM-30 b-Lactamases in New York City. Clinical Infectious Diseases. 2004;39:55–60.

35. Poirel L, Heritier C, Tolun V, Nordmann P. Emergence of oxacillinase-mediated resistance to imipenem in *Klebsiella pneumoniae*. Antimicrob Agents Chemother. 2004;48(1):15-22.

36. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. Clin Microbiol Infect. 2012;18:268–81.

37. Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud. Alerta Epidemiológica: Diseminación de carbapenemasas en Klebsiella pneumoniae en Latinoamérica, Washington: OPS/OMS; 2010.

38. Struelens MJ, Monnet DL, Magiorakos AP, O'Connor FS, Giesecke J. The European NDM-1 Survey Participants. New Delhi metallo-beta-lactamase 1–producing Enterobacteriaceae: emergence and response in Europe. Euro Surveill. 2010;15(46):pii=19716.

39. Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud. Alerta Epidemiológica: Primer hallazgo de carbapenemasas de tipo New Delhi metalobetalactamasas (NDM) en Latinoamérica. Washington: OPS/OMS; 2011.

40. Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud. Alerta Epidemiológica: Transmisión de bacterias multirresistentes tipo NDM en servicios de atención de salud, Washington: OPS/OMS; 2012.

41. Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud. Alerta Epidemiológica: Enterobacterias con resistencia transferible a colistina, implicaciones para la salud publica en las Américas, Washington: OPS/OMS; 2016.

42. Xavier BB, Lammens C, Ruhal R, Kumar-Singh S, Butaye P, Goossens H,et al. Identification of a novel plasmid-mediated colistin-resistance gene, mcr-2, in *Escherichia coli*, Belgium. Euro Surveill. 2016;21(27):pii=30280.

43. Otero J. Resistencia a los antibióticos: la evolución en acción. Dendra Médica. Revista de Humanidades. 2011;10(1):56-64.

44. Adamczuk M, Zaleski P, Dziewit L, Wolinowska R, Nieckarz M, Wawrzyniak P, et al. Diversity and global distribution of IncL/M plasmids enabling horizontal dissemination of ß-Lactam resistance genes among the Enterobacteriaceae. BioMed Research International. 2015;(414681):1-12.

45. Errecalde J.O. Uso de antimicrobianos en animales de consumo. Incidencia del desarrollo de resistencias en salud pública. Roma: Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación; 2004.

46. Quale J. Global Spread of Carbapenemase-Producing Klebsiella pneumonia. Microbe. 2008;3(11):516-20.

47. Lee CR, Lee JH, Park KS, Kim YB, Jeong BC, Lee SH. Global Dissemination of Carbapenemase-producing Klebsiella pneumoniae: Epidemiology, Genetic Context, Treatment Options, and Detection Methods. Front. Microbiol. 2016;7:895.

48. Zurek L, Ghosh A. Insects represent a link between food animal farms and the urban environment for antibiotic resistance traits. Applied and Environmental Microbiology. 2014;80(12):3562–7.

49. Aminov RI. A brief history of the antibiotic era: lessons learned and challenges for the future. Front. Microbiol. 2010;1(134).

50. Marston HD, Dixon DM, Knisely M, Palmore TN, Fauci AS. Antimicrobial Resistance. JAMA. 2016;316(11):1193-204.

51. Trecarichi, Cauda, Tumbarello. Detecting risk and predicting patient mortality in patients with extended-spectrum b-lactamase-producing Enterobacteriaceae bloodstream infections. Future Microbiol. 2012;7(10):1173–89.

52. Zmarlicka MT, Nailor, MD, Nicolau, DP. Impact of the New Delhi metallo-beta-lactamase on beta-lactam antibiotics. Infect Drug Resist. 2015;8:297–309.

53. Muñoz-Price LS, Weinstein RA. Acinetobacter infection. N Engl J Med. 2008;358:1271-81.

54. Kunz AN, Brook I. Emerging Resistant Gram-Negative Aerobic Bacilli in Hospital-Acquired Infections. Chemotherapy. 2010;56:492–500.

55. Giammanco A, Calà C, Fasciana T, Dowzicky MJ. Global assessment of the activity of tigecycline against multidrug-resistant Gram-negative pathogens between 2004 and 2014 as part of the tigecycline evaluation and surveillance trial. mSphere. 2017;2:e00310-16.

56. Jayol A, Poirel L, Dortet L, Nordmann P. National survey of colistin resistance among carbapenemase-producing Enterobacteriaceae and outbreak caused by colistin-resistant OXA-48-producing Klebsiella pneumoniae, France, 2014. Euro Surveill. 2016;21(37):pii=30339.

57. Skov R, Monnet D. Plasmid-mediated colistin resistance (mcr-1 gene): three months later, the story unfolds. Euro Surveill. 2016;21(9):pii=30155.

58. Arcilla MS, van Hattem JM, Matamoros S, Melles DC, Penders J, de Jong MD, et al. Plasmid-mediated colistin resistance mechanisms: is it time to revise our approach to selective digestive decontamination?. Lancet. 2016;16:147-149.

59. Organization for Economic Co-operation and Development. Antimicrobial Resistance in G7 Countries and Beyond: Economic Issues, Policies and Options for Action. París: OECD; 2015.

60. Cecchini M, Langer J, Slawomirski L. Antimicrobial resistance in G7 countries and beyond: Economic Issues, Policies and Options for Action [Internet]. Paris: OEDC; 2015. Disponible en: http://www.oecd.org/els/health-systems/Antimicrobial-Resistance-in-G7-Countries-and-Beyond.pdf.

61. ReAct. Uso apropiado de antibióticos y resistencia bacteriana, Action on Antibiotic Resistance Latinoamérica. Cuenca (Ecuador): React Latinoamérica; 2014.

62. Organización Mundial de la Salud. Antimicrobial resistance. Global Report on Surveillance; Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2014.

63. O'Neill J. Antimicrobial Resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations. London: The Review of Antimicrobial Resistance; 2014.

64. KPMG LLP.The global economic impact of anti-microbial resistance.London: KPMG LLP; 2014.

65. O'Neill J. Tackling drug-resistant infections globally: Final report and recommendations. London: The Review on Antimicrobial Resistance; 2016.

66. The World Bank. Drug-Resistant Infections: A Threat to Our Economic Future (Discussion Draft). International Bank for Reconstruction and Development. Washington: The World Bank; 2016.

67. Global Union for Antibiotics Research and Development. Follow-up report for the German GUARD initiative: Breaking through the Wall. A Call for Concerted Action on Antibiotics Research and Development. Boston: The Boston Consulting Groug; 2017.

68. World Health Organization. 51stWorld Health Assembly. Emerging and other communicable diseases: antimicrobial resistance. Ginebra: Organización Mundial de la Salud;1998.

69. Organización Mundial de la Salud. Estrategia Mundial de la Organización Mundial de la Salud para contener la resistencia a antimicrobianos. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2001.

70. Conly J. Antimicrobial resistance: revisiting the tragedy of the Commons. Bull World Health Organ. 2010;88:805–6.

71. Roses Periago M. La resistencia a los antimicrobianos: un factor de riesgo para las enfermedades infecciosas. Revista Panamericana Salud Publica. 2011;30(6): 507.

72. Organización Mundial de la Salud. Asamblea Mundial de la Salud. Resistencia a los antimicrobianos. Proyecto de Plan de Acción Mundial sobre la Resistencia a los Antimicrobianos. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 2015.

73. Khan AS, Dancer SJ, Humphreys H. Priorities in the prevention and control of multidrug-resistant Enterobacteriaceae in hospitals. J Hosp Infect. 2012;82:85-93.

74. European Commission. Action Plan against the rising threats from Antimicrobial Resistance: Road Map. Bruselas: European Commission; 2016.

75. Allegranzi B, Nejad SB, Combescure C, Graafmans W, Attar H, Donaldson L, Pittet D. Burden of endemic health-care-associated infection in developing countries: systematic review and meta-analysis. Lancet. 2011;377:228–41.

76. Weiner LM, Fridkin SK, Aponte-Torres Z. Vital Signs: Preventing Antibiotic-Resistant Infections in Hospitals United States, 2014. Morbidity and Mortality Weekly Report, MMWR. 2016;65(9).

77. Organización Mundial de la Salud. Guidelines on core components of infection prevention and control programmes at the national and acute health care facility level. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2016.

78. Del Llano J. Revisitando Lalonde 40 años después: panacea, moda y realidad. Gestión Clínica y Sanitaria. 2015;17(3).

79. Ledermann DW. El hombre y sus epidemias a través de la historia. Rev Chil Infect. 2003;13-7.

80. Centers for Disease Control and Prevention. Recomendaciones para la prevención y el control de infecciones en pacientes hospitalizados bajo estudio de la enfermedad del virus del Ébola (EVE) en hospitales de los EE.UU [Internet]. Atlanta: CDC; 2016. Disponible en: https://espanol.cdc.gov/enes/vhf/ebola/healthcare-us/hospitals/infection-control.html.

81. Ramírez AI. Epidemias y Salud Pública. 1ª ed. Buenos Aires: Ministerio de Educación de la Nación, 2013.

82. Falagas ME, Karveli EA. The changing global epidemiology of *Acinetobacter baumannii* infections: a development with major public health implications. Clin Microbiol Infect. 2007;13:117–9.

83. Pendleton JN, Sean P Gorman, Brendan F Gilmore. Clinical relevance of the ESKAPE ppathogens. Expert Rev Anti Infect Ther. 2013;11(3):297-308.

84. Kaye KS, Pogue JM. Infections Caused by resistant Gram-negative bacteria: epidemiology and management. Pharmacotherapy. 2015;35(10):949–62.

85. Augenbraun MH, Calfee DP, Currie BP, Furuya EY, Holzman R, Montecalvo MC et al. Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii* in New York City—10 Years into the epidemic. Infect Control Hosp Epidemiol. 2009; 30(2):196–7.

86. Oteo J, Calbo E, Rodríguez-Baño J, Oliver A, Hornero A, Ruiz-Garbajosa P et al. La amenaza de las enterobacterias productoras de carbapenemasas en España: documento de posicionamiento de los grupos de estudio GEIH y GEMARA de la SEIMC. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2014;32(10):666–70.

87. Suwantarat N, Carroll KC. Epidemiology and molecular characterization of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in Southeast Asia. Antimicrobial Resistance and Infection Control. 2016;5(1):15.

88. Chen LH, Wilson ME. The Globalization of Healthcare: Implications of Medical Tourism for the Infectious Disease Clinician. Clin Infect Dis. 2013;57(12):1752-9.

89. Jamal WY, Albert MJ, Rotimi VO. High Prevalence of New Delhi metallo-ß-lactamase-1 (NDM-1) producers among carbapenem-resistant *enterobacteriaceae* in Kuwait. PLoS ONE. 2016;11(3):e0152638.

90. Murray BE, Mathewson JJ, DuPont HL, Ericsson CD, Reves RR. Emergence of resistant fecal *Escherichia coli* in travelers not taking prophylactic antimicrobial agents. Antimicrob Agents Chemother. 1990;34:515–8.

91. Peirano G, Laupland KB, Gregson DB, Pitout JD. Colonization of returning travelers with CTX-M–producing *Escherichia coli*. J Travel Med. 2011;18:299–303.

92. Tängdén T, Cars O, Melhus A, Löwdin E. Foreign travel is a major risk factor for colonization with *Escherichia coli* producing CTX-M-type extended-spectrum ß-lactamases: a prospective study with Swedish volunteers. Antimicrob Agents Chemother. 2010;54:3564–8.

93. Kennedy K, Collignon P. Colonisation with *Escherichia coli* resistant to "critically important" antibiotics: a high risk for international travellers. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2010;29:1501–6.

94. Heudorf U, Albert-Braun S, Hunfeld KP, Birne FU, Schulze J, Strobel K, et al. Multidrug-resistant organisms in refugees: prevalences and impact on infection control in hospitals. GMS Hygiene and Infection Control. 2016;11.

95. Reinheimer C, Kempf VA, Jozsa K, Wichelhaus TA, Hogardt M, O'Rourke F, Brandt C. Prevalence of multidrug-resistant organisms in refugee patients, medical tourists and domestic patients admitted to a German university hospital. BMC Infectious Diseases. 2017;17(1):17.

96. Valderrama C, Álvarez CA. Transmisión de enfermedades en los vuelos comerciales: del mito a la realidad. Infectio. 2009;13(3):203-16.

97. García-Hernández, AM, García-Vázquez E, Hernández-Torres A, Ruiz J, Yagüe, G, Herrero JA, Gómez J. Bacteriemias por *Escherichia coli* productor de betalactamasas de espectro extendido (BLEE): significación clínica y perspectivas actuales. Rev Esp Quimioter. 2011;24(2):57-66.

98. Albiger B, Glasner C, Struelens M, Grundmann H, Monnet D. The European Survey of Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae (EuSCAPE) working group. Carbapenemase-producing *enterobacteriaceae* in Europe: assessment by national experts from 38 countries. Euro Surveill. 2015;20(45):pii=30062.

99. Fariñas MC, Martínez-Martínez L. Infecciones clínicas causadas por bacterias Gram-negativas multi-resistentes: enterobacterias, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y otros bacilos Gram-negativos no fermentadores. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2013;31(6):402–9.

100. Picazo JJ, Betriu C, Rodríguez-Avial I, Culebras E, Gómez M, López F et al. Vigilancia de resistencias a los antimicrobianos: estudio VIRA 2006. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2006;24(10):617-28.

101. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Plan estratégico y de acción para reducir el riesgo de selección y diseminación de resistencias a los antibióticos 2014-2018. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2014.

102. Tacconelli E, N. Magrini. Global Priority List of Antibiotic-Resistant Bacteria to Guide Research, Discovery and Development of New Antibiotics. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2017.

103. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Protocolo de vigilancia y control de microorganismos multi-resistentes o de especial relevancia clínico-epidemiológica (Protocolo-MMR). Madrid: Instituto de Salud Carlos III; 2016.

104. Rodríguez-Baño J, Pascual A. Microorganismos multi-resistentes, ¿adquisición nosocomial o comunitaria? Enferm Infecc Microbiol Clin. 2004;22(9):505-6.

105. Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene. Estudio Nacional de Prevalencia de Infección Nosocomial en hospitales españoles 1990-2015. Madrid: Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene; 2016.

106. Olaechea PM, Insausti J, Blanco A, Luque P. Epidemiología e impacto de las infecciones nosocomiales. Med Intensiva. 2010;34(4):256–67.

107. World Health Organization. Report on the burden of endemic health care-associated infection worldwide. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2011.

108. Zimlichman E, Henderson D, Tamir O, Franz C, Song P, Yamin CK et al. Health care–associated infections: a meta-analysis of costs and financial impact on the US Health Care System. JAMA Intern Med. 2013;173(22):2039-46.

109. Lee BY, McGlone SM, Doi Y, Bailey RR, Harrison LH. Economic value of *Acinetobacter baumannii* screening in the intensive care unit. Clin Microbiol Infect. 2011;17(11):1691–7.

110. Ministerio de Sanidad y Consumo. Revisión bibliográfica sobre trabajos de costes de la "no seguridad del paciente". Informes, Estudios e Investigación. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2008.

111. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Revisión Sistemática de Eventos Adversos y Costes de la No Seguridad. Las infecciones asociadas a la atención sanitaria. Informes, Estudios e Investigación. Madrid; Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2015.

112. Birgand G, Leroy C, Nerome S, Luong Nguyen LB, Lolom I, Armand-Lefevre L et al. Costs associated with implementation of a strict policy for controlling spread of highly resistant microorganisms in France. BMJ. 2016;6:e009029.

113. Lanbeck P, Tennvall GR, Resman F. A cost analysis of introducing an infectious disease specialist-guided antimicrobial stewardship in an area with relatively low prevalence of antimicrobial resistance. BMC Health Services Research. 2016;16:311.

114. Erasmus V, Huis A, Oenema A, van Empelen P, Boog MC, van Beeck EHE et al. The ACCOMPLISH study. A cluster randomized trial on the cost-effectiveness of a multicomponent intervention to improve hand hygiene compliance and reduce healthcare associated infections. BMC Public Health. 2011;11:721.

115. Arefian H, Vogel M, Kwetkat A, Hartmann M. Economic evaluation of interventions for prevention of hospital acquired infections: A systematic review. PLoS ONE. 2016;11(1):e0146381.

116. Dick A, Perencevich EN, Pogorzelska-Maziarz M, Zwanziger J, Larson EL and Stone PW. A decade of investment in infection prevention: a cost effectiveness analysis. Am J Infect Control. 2015; 43(1):4–9.

117. Cohen CC, Choi YJ, Stone PW. Costs of infection prevention practices in long-term care settings: a systematic review. Nurs Econ. 2016;34(1):16–24.

118. Boletín Oficial del Estado. Real Decreto 2210/1995 por el que se crea la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. BOE núm. 21, 24/01/1996.

119. Decisión nº 1082/2013/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 22 de octubre de 2013 sobre las amenazas transfronterizas graves para la salud y por la que se deroga la Decisión nº 2119/98/CE. Diario Oficial de las Comunidades Europeas 2013; L 293/1, 5/11/2013.

120. Reglamento (CE) Nº 851/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo de 21 Abril 2004 por el que se crea el Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades. DO L 142 de 30.4; 2004.

121. Orden SCO/3870/2006, de 15 de diciembre, por la que se designa el Centro Nacional de Enlace con la Organización Mundial de la Salud y se completan las disposiciones de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica, para la aplicación del Reglamento Sanitario Internacional en relación con la declaración obligatoria y urgente de casos humanos de gripe aviaria. 2006.

122. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Centro Nacional de Epidemiología. Boletín Epidemiológico Semanal. 2014;22(1):1-13. Madrid: Instituto de Salud Carlos III; 2014.

123. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Sistema de Información Microbiológica. Criterios de Notificación del Sistema de Información Microbiológica de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica, versión 2016. Madrid: Instituto de Salud Carlos III; 2016.

124. Martínez M, de Andrés R, Astray J, López MA, Ansede JC, Ramos P et al. Plan de prevención y control frente a la infección por EPC en la Comunidad de Madrid. Madrid: Salud Madrid; 2013.

125. Gómez C, Stoduto MP. Programa de Vigilancia y control de microorganismos multi-resistentes. Cáceres: Hospital de Cáceres; 2012.

126. Müller J, Voss A, Köck R, Sinha B, Rossen JW, Kaase M et al. Cross-border comparison of the Dutch and German guidelines on multidrug-resistant Gram-negative microorganisms. Antimicrob Resist Infect Control. 2015;4:1-7.

127. Otter JA, Mutters NT, Tacconelli E, Gikas A, Holmes AH. Controversies in guidelines for the control of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in EU countries. Clin Microbiol Infect. 2015;21:1057–66.

128. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Grupo de Trabajo de la Ponencia de Vigilancia Epidemiológica. Documento marco del sistema nacional de vigilancia de infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2015.

129. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Protocolo de Vigilancia de Brotes de IRAS. Madrid: Instituto de Salud CarlosIII; 2016.

130. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Protocolo de Vigilancia y Control de las Infecciones relacionadas con la Asistencia Sanitaria en Unidades de Cuidados Intensivos (Protocolo-UCIs). Madrid: Instituto de Salud Carlos III; 2016.

131. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Protocolo de Vigilancia y Control de la Infección de Localización Quirúrgica (Protocolo-ILQ). Madrid: Instituto de Salud Carlos III; 2016.

132. Martin M, Wilson C, Zingg W, Hansen S, Gastmeier P, Pittet D, et al. Systematic review of national guidelines in European countries. BMC Proceedings. 2011; 5(Suppl 6):P318.

133. Health Protection Agency (UK). Mandatory Surveillance of Healthcare Associated Infections Report. Londres: Health Protection Agency; 2006.

134. Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. Antibiotic Stewardship Statement for Antibiotic Guidelines. The Recommendations of the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. Atlanta: CDC; 2016.

135. Cerceo E, Deitelzweig SB, Sherman BM, Amin AN. Multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections in the hospital setting: overview, implications for clinical practice, and emerging treatment options. Microbial Drug Resistance. 2016;22(5).

136. Tacconelli E. Antimicrobial use: risk driver of multidrug resistant microorganisms in healthcare settings. Curr Opin Infect Dis. 2009;22:352–8.

137. Findlay J, Hamouda A, Dancer SJ, Amyes SG. Rapid acquisition of decreased carbapenem susceptibility in a strain of Klebsiella pneumoniae arising during meropenem therapy. Clin Microbiol Infect. 2012;18:140–6.

138. Dancer SJ. The effect of antibiotics on methicillin-resistant Staphylococcus aureus. J Antimicrob Chemotherapy. 2008;61:246–53.

139. Lim CJ, Stuart RL, Kong DC. Antibiotic use in racfs focus. Antibiotic use in residential aged care facilities. Aust Fam Physician. 2015;44(4):192-6.

140. Friedman ND. Antimicrobial Stewardship: the need to cover all bases. Antibiotics. 2013; 2:400-8.

141. Alawi MM, Darwesh BM. A stepwise introduction of a successful antimicrobial stewardship program. Saudi Med J. 2016; 37(12):1350–8.

142. McGregor JC, Furuno JP. Optimizing research methods used for the evaluation of antimicrobial stewardship programs. Clin Infect Dis. 2014;59 Suppl 3:S185-92.

143. Bbosa GS, Wong G, Kyegombe DB, Ogwal-Okeng J. Effects of intervention measures on irrational antibiotics/antibacterial drug use in developing countries: a systematic review. Health. 2014;6(2):171-87.

144. Rodríguez-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 y SEMPSPH. Documento de Consenso. Farm Hosp. 2012;36(1):1-22.

145. Al-Tawfiq JA, Momattin H, Al-Habboubi F, Dancer SJ. Restrictive reporting of selected antimicrobial susceptibilities influences clinical prescribing. Journal of Infection and Public Health. 2015;8:234-41.

146. Dancer SJ, Kirkpatrick P, Corcoran DS, Christison F, Farmer D, Robertson C. Approaching zero: temporal effects of a restrictive antibiotic policy on hospital-acquired *Clostridium difficile*, extended-spectrum-lactamase-producing coliforms and meticillin-resistant *Staphylococcus aureus*. International J Antimicrob Agents. 2013;41:137–42.

147. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L. The Healthcare Infection Control Practices Advisory Management of multidrug-resistant organisms in health care settings, 2006. Am J Infect Control. 2006; 35:S165–S93.

148. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L, and the Healthcare Infection. Control Practices Advisory Committee, 2007. Guideline for Isolation Precautions: Preventing Transmission of Infectious Agents in Healthcare Settings [Internet]. Atlanta: CDC; 2007. Disponible en: http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/pdf/isolation2007.pdf.

149. Rutala WA, David J. Webe DJ. Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). Guideline for Disinfection and Sterilization in Healthcare Facilities. Atlanta: CDC; 2008.

150. Centers for Disease Control and Prevention. National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases.Division of Healthcare Quality Promotion. Facility Guidance for Control of Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae.Update CRE Toolkit. Atlanta: CDC; 2015.

151. Centers for Disease Control and Prevention.Recomendaciones para la prevención y el control de infecciones en pacientes hospitalizados bajo estudio de la enfermedad del virus del Ébola (EVE) en hospitales de los EE. UU. Atlanta: CDC; 2015.

152. Cohen CC, Cohen B, Shang J. Effectiveness of contact precautions against multidrug-resistant organism transmission in acute care: a systematic review of the literature. J Hosp Infect. 2015;90(4):275–84.

153. López-Alcalde J, Mateos-Mazón M, Guevara M, Conterno LO, Solà I, Cabir Nunes S, Bonfill Cosp X. Gloves, gowns and masks for reducing the transmission of meticillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) in the hospital setting. Cochrane Database Syst Rev. 2015;(7):CD007087.

154. Derde LP, Cooper BS, Goossens H, Malhotra-Kumar S, Willems RJ, Gniadkowski M et al. 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;14:31–9.

155. D'Agata EMC, Horn MA, Ruan S, Webb GF, Wares JR. Efficacy of Infection Control Interventions in Reducing the Spread of Multidrug-Resistant Organisms in the Hospital Setting. PLoS ONE. 2012;7(2):e30170.

156. Sprague E, Reynolds S, Brindley P. Patient Isolation Precautions: Are They Worth It?. Can Respir J. 2016; 10:5352625.

157. Santos RP, Mayo TW, Siegel DJ. Active Surveillance Cultures and Contact Precautions for Control of Multidrug-Resistant Organisms: Ethical Considerations. Clin Infect Dis. 2008; 47(1):110–6.

158. Leas BF, Sullivan N, Han JH, Pegues DA, Kaczmarek JL, Umscheid CA. Environmental Cleaning for the Prevention of Healthcare-Associated Infections. Technical Brief 22. Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality; 2015.

159. Clifford R, Sparks M, Hosford E, Ong A, Richesson D, Fraser S, et al. Correlating Cleaning thoroughness with effectiveness and briefly intervening to Affect Cleaning Outcomes: How Clean Is Cleaned?. PLoS ONE. 2016;11(5):e0155779.

160. Donskey CJ. Does improving surface cleaning and disinfection reduce health care-associated infections?. Am J Infect Control. 2013;41:S12-S9.

161. Gerlich MG, Piegsa J, Schäfer C, Hübner NO, Wilke F, Reuter S et al. Improving hospital hygiene to reduce the impact of multidrug-resistant organisms inhealth care–a prospective controlled multicenter study. BMC Infect Dis. 2015;(15):441.

162. Banach DB, Bearman GM, Morgan DJ, Munoz-Price SL. Infection control precautions for visitors to healthcare facilities. Expert Rev Anti Infect Ther. 2015;13(9):1047-50.

163. Septimus EJ, Schweizer ML. Decolonization in prevention of health care-associated infections. Clin Microbiol Rev. 2016;29:201–2.

164. Chang-Hua Chen, Li-Chen Lin, Yu-Jun Chang, Yu-Min Chen, Chin-Yen Chang and Chieh-Chen Huang. Infection control programs and antibiotic control programs to limit transmission of multi-drug resistant Acinetobacter baumannii infections: evolution of old problems and new challenges for institutes. Int J Environ Res Public Health. 2015;12:8871-82.

165. Grönthal T, Moodley A, Nyka¨senoja S, Junnila J, Guardabassi L, et al. Large outbreak caused by methicillin resistant Staphylococcus pseudintermedius ST71 in a finnish veterinary teaching hospital: from outbreak control to outbreak prevention. PLoS ONE. 2014;9(10):e110084.

166. Domin MA. Highly virulent pathogens -A post antibiotic era?. British Journal of Theatre Nursing.1998;8(2):14-8.

167. World Health Organization. Antimicrobial resistance. Executive Board 140th session, EB140/11. Ginebra: Organizacón Mundial de la Salud; 2016.

168. Resar R, Griffin FA, Haraden C, Nolan TW. Using Care Bundles to Improve Health Care Quality. IHI Innovation Series white paper. Cambridge, Massachusetts: Institute for Healthcare Improvement; 2012.

169. Hefzy EM, Wegdan AA, Abdel Wahed WY. Hospital outpatient clinics as a potential hazard for healthcare associated infections. J Infect Public Health. 2016;9:88-97.

170. Barnes SL, Morgan DJ, Harris AD, Carling PC, Thom KA. Preventing the transmission of multidrug-resistant organisms (MDROs): Modeling the relative importance of hand hygiene and environmental cleaning interventions. Infect Control Hosp Epidemiol. 2014;35(9):1156–62.

171. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Prevención de la Emergencia de Bacterias Multirresistentes en el Paciente Crítico "Proyecto Resistencia Zero". Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2014.

172. Kirkland KB, Weinstein JM. Adverse effects of contact isolation. Lancet. 1999;354(9185):1177-8.

173. Saint S, Higgins LA, Nallamothu BK, Chenoweth C. Do physicians examine patients in contact isolation less frequently? A brief report. Am J Infect Control. 2003;31:354-6.

174. Leif Hass. Losing Touch in the Era of Superbugs? Ann Fam Med. 2010;8:461-3.

175. Mehrotra P, Croft L, Day HR, Perencevich EN, Pineles L, Harris AD et al. Effects of Contact Precautions on Patient Perception of Care and Satisfaction: A Prospective Cohort Study. Infect Control Hosp Epidemiol. 2013;34(10):1087–93.

176. Dancer SJ. Infection control 'undercover': a patient experience. Journal of Hospital Infection. 2012;80:189-91.

177. Day HR, Perencevich EN, Harris AD, Himelhoch SS, Brown CH, Gruber-Baldini AL et al. Do contact precautions cause depression? A two-year study at a tertiary care medical centre. J Hosp Infect. 2011;79(2):103–7.

178. Furuno JP, Krein S, Lansing B, Mody L. Health care worker opinions on use of isolation precautions in long-term care facilities.Am J Infect Control. 2012;40(3): 263–6.

179. Morgan DJ, Diekema DJ, Sepkowitz K, Perencevich EN. Adverse outcomes associated with contact precautions: A review of the literature. Am J Infect Control. 2009;37(2):85–93.

180. Abad C, Fearday A, Safdar N. Adverse effects of isolation in hospitalised patients: a systematic review. J Hosp Infect. 2010; (76):97-102.

181. Stelfox HT, Bates DW, Redelmeier DA. Safety of patients isolated for infection control. JAMA. 2012; 290(14):1899-1905.

182. Ministerio de Sanidad y Consumo. Estudio Nacional sobre los Efectos Adversos ligados a la Hospitalización 2005. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2006.

183. Wilson APR, Livermore DM, Otter JA, Warren RE, Jenks P, Enoch DA, et al. Guidelines Prevention and control of multi-drug-resistant Gram-negative bacteria: recommendations from a Joint Working Party. J Hosp Infect. 2016;92:S1-S44.

184. Londoño JR, Ospina ICM, Jaramillo FLO. Factores de riesgo asociados a infecciones por bacterias multirresistentes derivadas de la atención en salud en una institución hospitalaria de la ciudad de Medellín 2011-2014. Infectio. 2016;20(2):77-83.

185. Zurawski RM. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: Occult threat in the intensive care unit. Crit Care Nurse. 2014;34(5):44-52.

186. Richard JL, Sotto A, Jourdan N, Combescure C, Vannereau D, Rodier M. Risk factors and healing impact of multidrug-resistant bacteria in diabetic foot ulcers. Diabetes Metab. 2008; 34(4):363–9.

187. Cervera C. Multidrug-resistant bacteria in solid organ transplant recipients. Clin Microbiol Infect. 2014;20(Suppl. 7):49-73.

188. Durakovic N, Radojcic V, Boban A, Mrsic M, Sertic D, Serventi-Seiwerth R et al. Efficacy and safety of colistin in the treatment of infections caused by multidrug-resistant Pseudomonas aeruginosa in patients with hematologic malignancy: a matched pair analysis. Intern Med. 2011;50:1009-13.

189. Alp S, Akova M. Antibacterial resistance in patients with hematopoietic stem cell transplantation. Mediterr J Hematol Infect Dis. 2017; 9(1):e2017002.

190. Burke JF, Quinby WC, Bondoc CC, SheehyEM, Moreno HC. The Contribution of a Bacterially Isolated Environment to the Prevention of Infection in Seriously Burned Patients. Ann. Surg. 1977;186(3):377-85.

191. Almeida ST e al. Prevalence, risk factors, and epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carried by adults over 60 years of age. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2015;34:593–600.

192. Dancer SJ, Christison F, Eslami A, Gregori A, Miller R, Perisamy K et al. Is it worth screening elective orthopaedic patients for carriage of *Staphylococcus aureus*? A part-retrospective case–control study in a Scottish hospital. BMJ Open 2016;6:e011642.

193. Cabrera-Cancio MR. Infections and the Compromised Immune Status in the Chronically Critically ill Patient: Prevention Strategies. Respiratory Care. 2012;57(6):979-92.

194. Evans and Ost. Pneumonia in the neutropenic cancer patient. Curr Opin Pulm Med. 2015;21(3):260–71.

195. The Dartmouth Institute for Health Policy and Clinical Practice. The Dartmouth Atlas of Health Care [Internet]. Hanover, Nuevo Hampshire: Dartmouth Medical School; 2014. Disponible en http://www.dartmouthatlas.org.

196. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud. Atlas de Variaciones en la Práctica Médica en el Sistema Nacional de Salud [Internet]. Zaragoza: Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud- I+CS. Disponible en: http://www.atlasvpm.org/avpm/inicio.

197. Dancer SJ, Coyne M, Robertson C, Thomson A, Guleri A, Alcock S. Antibiotic use is associated with resistance of environmental organisms in a teaching hospital. J Hosp Infect. 2006;62:200–6.

198. Pogorzelska M, Stone PW, Larson EL. Wide variation in adoption of screening and infection control interventions for multidrug-resistant organisms: A national study. Am J Infect Control. 2012;40(8):696–700.

199. El-Saed A, Balkhy HH, Weber DJ. Benchmarking local healthcare-associated infections: Available benchmarks and interpretation challenges. J Infect Public Health. 2013;6(5):323-30.

200. Chen YT, Rabilloud M, Thiolet JM, Coignard B, Metzger MH. Benchmarking French regions according to their prevalence of healthcare-associated infections. Int J Qual Health Care. 2013;25(5):555–63.

201. Megeus V, Nilsson K, Karlsson J, Eriksson BI, Andersson AE. Hand hygiene and aseptic techniques during routine anesthetic care observations in the operating room. Antimicrob Resist Infect Control. 2015;4(1):5.

202. Safdar N, Sengupta S, Musuuza JS, Juthani-Mehta M, Drees M, Abbo LM, Morgan DJ. Status of the prevention of multidrug-resistant organisms in international settings: a survey of the Society for Healthcare Epidemiology of America Research Network. Infect Control Hosp Epidemiol. 2017;38(1):53–60.

203. Storr J, Twyman A, Zingg W, Damani N, Kilpatrick C, Reilly J et al. Core components for effective infection prevention and control programmes: new WHO evidence-based recommendations. Antimicrob Resist Infect Control. 2017;6:6.

204. Zingg W, Holmes A, Dettenkofer M, Goetting T, Secci F, Clack L, et al. The systematic review and evidence-based guidance on organization of hospital infection control programmes (SIGHT) study group. Hospital organization, management, and structure for prevention of health-care-associated infection: a systematic review and expert consensus. Lancet Infect Dis. 2015;15:212–24.

205. Pittet D. Compliance with hand disinfection and its impact on hospital-acquired infections. J Hosp Infect. 200l;48(Suppl A):S40-S46.

206. World Health Organization. Evidence of hand hygiene to reduce transmission and infections by multidrugresistant organisms in health-care settings. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2014.

207. Backman C, MarckPB, Krogman N. Barriers and bridges to infection prevention and control: results of a qualitative case study of a Netherlands' surgical unit. BMJ Open. 2012;2:e000511.

208. Luangasanatip N, Hongsuwan M, Limmathurotsakul D, Lubell Y, Lee AS, Harbarth S et al. Comparative efficacy of interventions to promote hand hygiene in hospital: systematic review and network meta-analysis. BMJ. 2015;351:h3728.

209. Morgan DJ, Rogawski E, Thom KA, Johnson JK, Perencevich EN, Shardell M et al. Transfer of multidrug-resistant bacteria to healthcare workers' gloves and gowns after patient contact increases with environmental contamination. Crit Care Med. 2012;40(4):1045–51.

210. Hess AS, Shardell M, Johnson JK, Thom KA, Roghmann MC, Netzer G et al. A randomized, controlled trial of enhanced cleaning to reduce contamination of healthcare worker gowns and gloves with multidrug-resistant bacteria. Infect Control Hosp Epidemiol. 2013;34(5):487–93.

211. Tomas ME, Kundrapu S, Thota P, Sunkesula VC, Cadnum JL, Mana TS et al. Contamination of Health Care Personnel During Removal of Personal Protective Equipment. JAMA Intern Med. 2015;175(12):1904-10.

212. Kang J, O'Donnell JM, Colaianne B, Bircher N, Ren D, Smith KJ et al. Use of personal protective equipment among health care personnel: Results of clinical observations and simulations. American Journal of Infection Control. 2017;(45):17-23.

213. Mawdsley EL, Garcia-Houchins S, Weber SG. Back to Basics: Four years of sustained improvement in implementation of contact precautions at a University Hospital. Jt Comm J Qual Patient Saf. 2010 Sep;36(9):418-23.

214. 214. Huang GK, Stewardson AJ, Grayson ML. Back to basics: hand hygiene and isolation. Curr Opin Infect Dis. 2014;27:379–89.

215. Yanke E, Zellmer C, Van Hoof S, Moriarty H, Carayon P, Safdar N. Understanding the Current State of Infection Prevention to Prevent Clostridium difficile Infection: A Human Factors and Systems Engineering Approach. Am J Infect Control. 2015; 43(3): 241–7.

216. Løyland B, Wilmont S, Hessels AJ, Larson E. Staff Knowledge, Awareness, Perceptions, and Beliefs about Infection Prevention in Pediatric Long-term Care Facilities. Nurs Res. 2016; 65(2):132–41.

217. Alp E, Ozturk A, Guven M, Celik I, Doganay M, Voss A. Importance of structured training programs and good role models in hand hygiene in developing countries. J Infect Public Health. 2011;4:8090.

218. Sax H, Clack L, Touveneau S, Jantarada Fda L, Pittet D, Zingg W; PROHIBIT study group. Implementation of infection control best practice in intensive care units throughout Europe: a mixed-method evaluation study. Implementation Science. 2013;8:24.

219. Dancer SJ, Stewart M, Coulombe C, Gregori A, Virdi M. Surgical site infections linked to contaminated surgical instruments. J Hosp Infect. 2012;81:231-238.

220. Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial en servicios de Medicina Intensiva. Madrid: Sociedad española de Medicina intensiva, crítica y Unidades Coronarias; 2015.

221. European Center for Disease Prevention and Control. Point prevalence survey of health care associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals.Estocolmo: ECDC; 2013.

222. Rutala WA, Weber DJ. Disinfection and Sterilization in Health Care Facilities: What Clinicians Need to Know? Clin Infect Dis. 2004;39:702–9.

223. Kenters N, Huijskens EGW, Meier C, Voss A. Infectious diseases linked to cross-contaminationof flexible endoscopes. Endosc Int Open. 2015;3:259–65.

224. Kovaleva J, Peters FT, van der Mei HC, Degener JE. Transmission of Infection by Flexible Gastrointestinal Endoscopy and Bronchoscopy. Clin Microbiol Rev. 2013;26(2):231-54.

225. Humphries RM, McDonnell G. Superbugs on duodenoscopes: the challenge of cleaning and disinfection of reusable devices. J Clin Microbiol. 2015;(53):3118–25.

226. Muscarella LF. Risk of transmission of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae and related “superbugs” during gastrointestinal endoscopy. World J Gastrointest Endosc. 2014;6(10):457-74.

227. Ha J, Son BK. Current issues in duodenoscope-associated infections: Now is the time to take action. Clin Endosc. 2015;48:361-3.

228. Nseir S, Blazejewski C, Lubret R, Wallet F, Courcol R, Durocher A. Risk of acquiring multidrug-resistant Gram-negative bacilli from prior room occupants in the intensive care unit. Clin Microbiol Infect. 2011;17:1201–8.

229. Mitchell BG, Dancer SJ, Anderson M, Dehn E. Risk of organism acquisition from prior room occupants: a systematic review and meta-analysis. J Hosp Infect. 2015;91:211-7.

230. Dancer SJ. Importance of the environment in meticillin-resistant Staphylococcus aureus acquisition: the case for hospital cleaning. Lancet Infect Dis. 2008;8:101–13.

231. Kramer A, Schwebke I and Kampf G. How long do nosocomial pathogens persist on inanimate surfaces? A systematic review. BMC Infect Dis. 2006;6:130.

232. Chemaly RF, Simmons S, Dale C Jr, Ghantoji SS, Rodriguez M, Gubb J et al. The role of the healthcare environment in the spread of multidrug-resistant organisms: update on current best practices for containment. Ther Adv Infect Dis. 2014;2(3-4):79-90.

233. Dancer SJ. Hospital cleaning in the 21st century. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2011;30(12):1473-81.

234. Adams CE, Smith J, Watson V, Robertson C, Dancer SJ. Examining the association between surface bioburden and frequently touched sites in intensive care. J Hosp Infect. 2017;95:76-80.

235. Havill N.L. Best practices in disinfection of non critical surfaces in the health care setting: creating a bundle for success. Am J Infect Control. 2013;41:S26-S30.

236. Hall L, Farrington A, Mitchell BG, Barnett AG, Halton K, Allen M et al. Researching effective approaches to cleaning in hospitals: protocol of the REACH study, a multi-site stepped-wedge randomised trial. Implement Sci. 2016;11:44.

237. Dancer SJ. How do we assess hospital cleaning? A proposal for microbiological standards for surface hygiene in hospitals. J Hosp Infect. 2004;56:10–5.

238. Toffolutti V, Reeves A, McKee M, Stuckler D. Outsourcing cleaning services increases MRSA incidence: Evidence from 126 english acute trusts. Soc Sci Med. 2017;174:64-9.

239. Dancer SJ. Controlling Hospital-Acquired Infection: Focus on the Role of the Environment and New Technologies for Decontamination. Clin Microbiol Rev. 2014;27(4):665–90.

240. Huttner and Harbarth. Hydrogen peroxide room disinfection: ready for prime time?. Crit Care. 2015;19:216.

241. Mitchell BG, Digney W, Locket P. Controlling methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in a hospital and the role of hydrogen peroxide decontamination: an interrupted time series analysis. BMJ Open. 2014;4:e004522.

242. Dancer SJ. Dos and don'ts for hospital cleaning. Curr Opin Infect Dis. 2016;29:415–423.

243. Stiller A, Salm F, Bischoff P, Gastmeier P. Relationship between hospital ward design and healthcare-associated infection rates: a systematic review and meta-analysis. Antimicrobial Resistance and Infection Control. 2016;5:51.

244. Simon M, Maben J, Murrells T, Griffiths P. Is single room hospital accommodation associated with differences in healthcare associated infection, falls, pressure ulcers or medication errors? A natural experiment with non-equivalent controls. J Health Serv Res Policy. 2016;21(3):147–55.

245. Agency for Healthcare Research and Quality. Understanding the Role of Facility Design in the Acquisition and Prevention of Healthcare-Associated Infections. Health Environments Research & Design.2013;7 Suppl.

246. Hobday RA, Dancer SJ. Roles of sunlight and natural ventilation for controlling infection: historical and current perspectives. J Hosp Infect. 2013;(84):271-82.

247. Kanamori H, Rutala WA, Sickbert-Bennett EE, Weber DJ. Review of Fungal Outbreaks and Infection Prevention in Healthcare Settings during Construction and Renovation. Clin Infect Dis. 2015;61(3):433–44.

248. Kac G, Grohs P, Durieux P, Trinquart L, Gueneret M, Rodi A et al. Impact of electronic alerts on isolation precautions for patients with multidrug-resistant bacteria. Arch Intern Med. 2007;167(19):2086-90.

249. Sweeney CP, Dancer SJ. Can hospital computers be disinfected using a hand-held UV light source?. Letters to the Editor. J Hosp Infect. 2009;72(1):92-4.

250. Duffy K, Pearson A, Waters M. Moving a hospital--a once in a lifetime experience. Aust Health Rev. 2002;25(2):155-61.

251. Vietri NJ, Dooley DP, Davis CE Jr, Longfield JN, Meier PA, Whelen AC. The effect of moving to a new hospital facility on the prevalence of methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. Am J Infect Control. 2004;32:262-7.

252. Ecoff L, Thomason T. Moving into a new hospital: strategies for success. J Nurs Adm. 2009 Dec;39(12):499-503.

253. Brian R. Your hospital is moving: concerns for the security leader. J Healthc Prot Manage. 2012;28(2):72-9.

254. Yodoshi T, Tipton E, Rouse CA. A case of delayed interval delivery with a successful hospital move. Case Rep Pediatr. 2015;2015:802097.

255. Bou G, Chaves F, Oliver A, Oteo J. Procedimientos en microbiología clínica.Sociedad española de enfermedades infecciosas y microbiología clínica. Métodos microbiológicos parala vigilancia del estado de portador de bacterias multirresistentes [Internet].Madrid: SEIMC;2015.

Disponible en:http://seimc.org/contenidos/documentoscientificos/procedimientosmicrobiologia/seimc-procedimientomicrobiologia55.pdf

256. Acedo MS, Rodríguez S, González E, Sanz MP, Martínez A, Vicente L. La codificación como instrumento en la gestión clínica de las unidades del dolor. Rev Soc Esp Dolor 2015; 22(4):145-58.

257. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Costes hospitalarios–Contabilidad analítica [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2015.
Disponible en:https://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/inforRecopilaciones/anaDesarrolloGDR.htm

258. R Development Core Team. R: A lenguaje and environment for statistical computing [Internet]. Viena: the R Foundation for Statistical Computing; 2011. Disponible en: http://www.r-project.org, ISBN 3-900051-07-0.

259. Pattanayak CW, Rubin DB, Zell ER. Propensity score methods for creating covariate balance in observational studies. Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2011;64 (10):897-903.

260. Sociedad Asturiana de Estudios Económicos e Industriales. Padrón Municipal. Oviedo: SADEI; 2016.
Disponible en: http://www.sadei.es/es/portal.do;jsessionid=159FDC7732D542817AABFDF8D5445DD8.

261. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Estrategia de Seguridad del Paciente del Sistema Nacional de Salud. Período 2015-2020. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2016.

262. Consejería de Sanidad del Principado de Asturias. Dirección General de Salud Pública. Estrategia de Seguridad del Paciente en Asturias 2015-2020. Oviedo: Consejería de Sanidad del Principado de Asturias; 2015.

263. Ayliffe GA. Nosocomial infection--the irreducible minimum. Infect Control. 1986;7(2 Suppl):92-5.

264. Consejería de Salud y Servicios Sanitarios del Principado de Asturias. Guía de Aislamiento para pacientes con infecciones transmisibles. Oviedo: Consejería de Salud y Servicios Sanitarios del Principado de Asturias; 2017.

265. Vincent Ch, Amalberti R. Seguridad del Paciente: Estrategias para una asistencia sanitaria más segura. 1ª ed. Madrid: Modus Laborandi; 2016.

266. Canton R, Akova M, Carmeli Y, Giske CG. Rapid evolution and spread of carbapenemases among Enterobacteriaceae in Europe. Clin Microbiol Infect. 2012;18:413-31.

267. Nordmann P, Naas T, Poirel L. Global spread of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. Emerg Infect Dis. 2011;17:1791-8.

268. Navarro F, Calvo J, Cantón R, Fernández-Cuenca F, Mirelis B. Detección fenotípica de mecanismos de resistencia en microorganismos Gram-negativos. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2011;29(7):524–34.

269. Kanerva M, Skogberg K, Ryynanen K, Pahkamaki A, Jalava J, Ollgren J et al. Coincidental detection of the first outbreak of carbapenemaseproducing Klebsiella pneumoniae colonisation in a primary care hospital, Finland, 2013. Euro Surveill. 2015;20(26):pii=21172.

270. Dautzenberg MJ, Ossewaarde JM, de Kraker ME, van der Zee A, van Burgh S, de Greeff SC et al. Successful control of a hospital-wide outbreak of OXA-48 producing Enterobacteriaceae in the Netherlands, 2009 to 2011. Euro Surveill. 2014;19(9):pii=20723.

271. Pogorzelska M, Stone PW, Larson EL. Certification in infection control matters: Impact of infection control department characteristics and policies on rates of multidrug-resistant infections. Am J Infect Control. 2012;40(2): 96–101.

272. Trick WE, Lin MY, Cheng-Leidig R, Driscoll M, Tang AS, Gao W et al. Electronic Public Health Registry of Extensively Drug-Resistant Organisms, Illinois, USA. Emerg Infect Dis. 2015;21(10):1725-32.

273. Decre D, Birgand G, Geneste D, Maury E, Petit JC, Barbut F, Arlet G. Possible importation and subsequent cross-transmission of OXA-48-producing Klebsiella pneumoniae, France, 2010. Euro Surveill. 2010;15(46):pii=19718.

274. Hrabak J, Papagiannitsis CC, Študentova V, Jakubu V, Fridrichova M, Zemlickova H, Czech Participants of European Antimicrobial Resistance Surveillance Network. Carbapenemase-producing Klebsiella pneumoniae in the Czech Republic in 2011. Euro Surveill. 2013;18(45):pii=20626.

275. Snyder LA, Loman NJ, Faraj LA, Levi K, Weinstock G, Boswell TC et al. Epidemiological investigation of Pseudomonas aeruginosa isolates from a six-year-long hospital outbreak using high-throughput whole genome sequencing. Euro Surveill. 2013;18(42):pii=20611.

276. Kassis-Chikhani N, Saliba F, Carbonne A, Neuville S, Decre D, Sengelin C et al. Extented measures for controlling an outbreak of VIM-1 producing imipenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in a liver transplant centre in France, 2003-2004. Euro Surveill. 2010;15(46):pii=19713.

277. Wenzel RP, Reagan DR, Bertino JS Jr, Baron EJ, Arias KA. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus outbreak: a consensus panel's definition and management guidelines. Am J Infect Control. 1998;26:102-10.

278. Jover-Saénz A, Barcenilla FG, Illa EB, García M, López R, Castellana DP et al. Infección nosocomial por gérmenes multirresistentes durante 1 año en un hospital de segundo nivel: análisis clínico y microbiológico. An Med Interna. 2005;22:59-64.

279. López-Pueyo MJ, Barcenilla-Gaite F, Amaya-Villarc R y Garnacho-Monteroc J. Multirresistencia antibiótica en unidades de críticos. Med Intensiva. 2011;35(1):41-53.

280. Olaechea PM, Insausti J, Blanco A y Luque P. Epidemiología e impacto de las infecciones nosocomiales. Med Intensiva. 2010;34(4):256–67.

281. Magee G, Strauss ME, Thomas SM, Brown H, Baumer D and Broderick KC. Impact of *Clostridium difficile*-associated diarrhea on acute carelength of stay, hospital costs, and readmission: A multicenter retrospective study of inpatients, 2009-2011. Am J Infect Control. 2015;43:1148-53.

282. Heng SC, Slavin MA, Chen SC, Heath CH, Nguyen Q, Billah B et al. Hospital costs, length of stay and mortality attributable to invasive scedosporiosis in haematology patients. J Antimicrob Chemother. 2012; 67:2274–82.

283. Gabriel L, Beriot-Mathiot A. Hospitalization stay and costs attributable to Clostridium difficile infection: a critical review. J Hosp Infect. 2014;88:12-21.

284. Morgan DJ, Lomotan LL, Agnes K, McGrail L, Roghmann MC. Characteristics of Healthcare-Associated Infections Contributing to Unexpected In-Hospital Deaths. Infect Control Hosp Epidemiol. 2010;31(8):864-866.

285. World Health Organization. Report on the burden of endemic health care-associated infection worldwide. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2011.

286. Allué N, Chiarelloa P, Bernal Delgado E, Castells X, Giraldo P, Martínez N et al. Impacto económico de los eventos adversos en los hospitales españoles a partir del Conjunto Mínimo Básico de Datos. Gac Sanit. 2014;28(1):48–54.

287. Doughari HJ, Ndakidemi PA, Human IS, Benade S. The Ecology, Biology and Pathogenesis of Acinetobacter spp: an overview. Microbes Environ. 2011;26(2):101-12.

288. Marchaim D, Navon-Venezia S, Schwartz D, Tarabeia J, Fefer I, Schwaber MJ et al., Surveillance Cultures and Duration of Carriage of Multidrug-Resistant Acinetobacter baumannii. J Clin Microbiol. 2007;45(5):1551-5.

289. Dancer SJ. The role of environmental cleaning in the control of hospital-acquired infection. Journal of Hospital Infection (2009) 73, 378-385.

290. Otter JA, Yezli S, French GL. The role played by contaminated surfaces in the transmission of nosocomial pathogens. Infect Control Hosp Epidemiol. 2011;32:687-99.

291. Koganti S, Alhmidi H, Tomas ME, Cadnum JL, Jencson A, Donskey CJ. Evaluation of Hospital Floors as a Potential Source of Pathogen Dissemination Using a nonpathogenic virus as a surrogate marker. Infect Control Hosp Epidemiol. 2016;37(11):1-4.

292. Weber DJ, Rutala WA, Miller MB, Huslage K, Sickbert-Bennett E. Role of hospital surfaces in the transmission of emerging health care associated pathogens: Norovirus, *Clostridium difficile*, and *Acinetobacter* species. Am J Infect Control. 2010;38:S25-33.

293. Escudero D, Cofiño L, Forcelledo L, Quindós B, Calleja C, Martín L. Control de una endemia de Acinetobacter baumannii multirresistente en la UCI. Recordando lo obvio. Med Intensiva. 2016. http://dx.doi.org/10.1016/j.medin.2016.11.005.

294. 3M Health Information Systems. All Patients Refined APR DRG Classification System. Version 32.0 [Internet]. Maplewood (Minnesota): 3M; 2015. Disponible en: http://www.3m.com/3M/en_US/company-us/all-3m-products/~/3M-APR-DRG-Software?N=5002385+3293081278&rt=rud.

295. 3M Health Information Systems. All Patients Refined APR DRG Classification System. Version 27.0 [Internet]. Maplewood (Minnesota): 3M; 2010. Disponible en: http://www.3m.com/3M/en_US/company-us/all-3m-products/~/3M-APR-DRG-Software?N=5002385+3293081278&rt=rud.

ANEXOS

I RESOLUCIÓN ASAMBLEA GENERAL ORGANIZACIÓN DE NACIONES UNIDAS SOBRE LA RESISTENCIA A LOS ANTIMICROBIANOS. (Código QR)

II TABLA-RESUMEN DE LOS TIPOS Y DURACIÓN DE PRECAUCIONES BASADAS EN LA TRANSMISIÓN

III DEFINICIÓN DE MULTIRRESISTENCIA

IV LISTADO DE SERVICIOS y UNIDADES (CMBD)

V FORMULARIO DE MONITORIZACION DE PACIENTES EN AISLAMIENTO

VI LISTADO DE GRUPOS RELACIONADOS POR EL DIAGNÓSTICO

VII CATEGORIA DIAGNOSTICA MAYOR (CDM) 2012-2014 vs 2014-2016.

VIII LITERALIDAD DE LOS CÓDIGOS DE DIAGNÓSTICO PRINCIPAL

IX EQUIPOS MULTIDISCIPLINARES PARA ABORDAR LAS INFECCIONES RELACIONADAS CON LA ATENCION SANITARIA

X MAPAS DE PREVALENCIA e INCIDENCIA DE MMRs

XI TABLA DE COMPARATIVA GLOBAL INGRESOS 2012-14 Y 2014-16

XII RESULTADO DE TOMA DE MUESTRAS AMBIENTALES EN EL CONTEXTO DE UN BROTE POR ACINETOBACTER BAUMANNII

ANEXOS I RESOLUCIÓN ASAMBLEA GENERAL NACIONES UNIDAS SOBRE LA RESISTENCIA A LOS ANTIMICROBIANOS. (Código QR)

Naciones Unidas A/RES/71/3

Asamblea General

Distr. general
19 de octubre de 2016

Septuagésimo primer período de sesiones
Tema 127 del programa

Resolución aprobada por la Asamblea General el 5 de octubre de 2016

[*sin remisión previa a una Comisión Principal (A/71/L.2)*]

70/3. Declaración política de la reunión de alto nivel de la Asamblea General sobre la resistencia a los antimicrobianos

La Asamblea General,

Recordando sus resoluciones 70/183, de 17 de diciembre de 2015, y 70/297, de 25 de julio de 2016, en las que decidió celebrar una reunión de alto nivel sobre la resistencia a los antimicrobianos el 21 de septiembre de 2016,

Adopta la Declaración política aprobada por la reunión de alto nivel de la Asamblea General sobre la resistencia a los antimicrobianos el 21 de septiembre de 2016, cuyo texto figura a continuación:

Declaración política de la reunión de alto nivel de la Asamblea General sobre la resistencia a los antimicrobianos

Nosotros, Jefes de Estado y de Gobierno y representantes de los Estados y Gobiernos, reunidos en la Sede de las Naciones Unidas en Nueva York el 21 de septiembre de 2016, de conformidad con la resolución 70/183 de la Asamblea General, de 17 de diciembre de 2015, en que la Asamblea decidió celebrar una reunión de alto nivel en 2016 sobre la resistencia a los antimicrobianos:

1. Reafirmamos que el plan para hacer frente a la resistencia a los antimicrobianos es el Plan de Acción Mundial para Luchar contra la Resistencia a los Antimicrobianos[1] de la Organización Mundial de la Salud y sus cinco objetivos estratégicos generales, elaborado por dicha Organización en colaboración con la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura, y posteriormente aprobado por esta y la Organización Mundial de Sanidad Animal;

2. Reafirmamos también que la Agenda 2030 para el Desarrollo Sostenible[2] ofrece un marco para garantizar una vida sana, y recordamos los compromisos de combatir la malaria, el VIH/SIDA, la tuberculosis, la hepatitis, la enfermedad del Ébola y otras epidemias y enfermedades transmisibles, en particular mediante la lucha contra la creciente resistencia a los antimicrobianos y las enfermedades

[1] Organización Mundial de la Salud, documento WHA68/2015/REC/1, anexo 3.
[2] Resolución 70/1.

16-17267 (S)

Se ruega reciclar

ANEXO II TABLA-RESUMEN DE LOS TIPOS Y DURACIÓN DE PRECAUCIONES BASADAS EN LA TRANSMISIÓN

PATOLOGÍAS	AISLAMIENTO	TIEMPO	Medicina Preventiva y SP/ M Interna	EDO
TBC	Aéreo	**2 semanas** inicio Tto. ó 2BK⊖ en días diferentes	SÍ	SÍ
VARICELA/ ZÓSTER DISEMINADO	Aéreo Contacto	Hasta que todas las vesículas sean costras	SÍ	SÍ
SARAMPIÓN	Aéreo	**Hasta 5 días** después brote/Tto.	SÍ	SÍ
MENINGITIS MENINGOCÓCICA	Gotas	**24 h.** después Tto.	SÍ	SÍ
RUBÉOLA	Gotas	Hasta **7 días** del exantema	SÍ	SÍ
FARINGITIS ESTREPTOCÓCICA	Gotas	**24 h.** después Tto.	SÍ	NO
H. INFLUENZAE	Gotas	**24 h.** después Tto.	SÍ	NO
MICROORGANISMOS MULTIRRESISTENTES	Contacto	**Terminar Tto.** en infección **2 cultivos negativos** en colonización	SÍ	NO
ENTEROCOCO RESISTENTE VANCOMICINA (VRE)	Contacto	**Terminar Tto.**	SÍ	NO
MRSA	Contacto	**Terminar Tto.** en infección **2 cultivos negativos** en colonización	SÍ	NO
KLEBSIELLA PNEUMONIAE BLEE Y/O CP	Contacto	**Terminar Tto.** en infección **2 cultivos negativos** en colonización	SÍ	NO

III DEFINICIÓN DE MULTIRRESISTENCIA

Definiciones de microorganismos multirresistentes (MDR), con resistencia extensa (XDR) y panresistentes (PDR) según género y especie bacteriana

Tomada de: Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, Harbarth S, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. ClinMicrobiol Infect. 2012;18(3):268-81.

Microorganismo		MDR	XDR	PDR
Staphylococcusaureus	**Resistente a la meticilina**(SARM):*S. aureus* aislado es no sensible a la oxacilina/meticilina	*S. aureus*aislado es no sensible al menos a un antimicrobiano en 3 o más de las categorías antimicrobianas listadas en la tabla 1 del Anexo 1.	*S. aureus*aislado es no sensible al menos a un antimicrobiano en todas las categorías antimicrobianas, excepto 2 o menos, listadas en la tabla 1 del Anexo 1.	*S. aureus*aislado es no sensible a todos los antimicrobianos en todas las categorías antimicrobianas listadas en la tabla 1 del Anexo 1.
Enterobacteriaceae	**Productoras de Carbapenemasas**(EPC): Cualquier enterobacteria en la que se haya demostrado mediante un ensayo microbiológico o espectrofotométrico la producción de una carbapenemasa	Enterobacteriaaislada es no sensible al menos a un antimicrobiano en 3 o más de las categorías antimicrobianas listadas en la tabla 2 del Anexo 1.	Enterobacteriaaislada es no sensible al menos a un antimicrobiano en todas las categorías antimicrobianas, excepto 2 o menos, listadas en la tabla 2 del Anexo 1.	Enterobacteriaaislada es no sensible a todos los antimicrobianos en todas las categorías antimicrobianas listadas en la tabla 2 del Anexo 1.

Tabla 1. *Staphylococcusaureus*; categorías y agentes antimicrobianos utilizados para la categorización de MDR, XDR y PDR.

Categoría	Antimicrobiano
Aminoglucósidos	Gentamicina
Ansamicinas (Rifamicinas)	Rifampicina/Rifamicina
Cefalosporinas anti-SARM	Ceftarolina
ß-lactámicos anti-estafilococo (o cefamicinas)	Oxacilina (o Cefoxitina)*
Fluoroquinolonas	Ciprofloxacino
	Moxifloxacino
Inhibidores de la síntesis de folatos	Trimetoprim-Sulfametoxazol
Fucidanos	Ácido fusídico
Glicopéptidos	Vancomicina
	Teicoplanina

Glicilciclinas	Tigeciclina
Lincosamidas	Clindamicina
Lipopéptidos	Daptomicina
Macrólidos	Eritromicina
Oxazolidinonas	Linezolid/Tedizolid
Fenicoles	Cloranfenicol
Ácidos fosfónicos	Fosfomicina
Estreptograminas	Quinupristina/Dalfopristina
Tetraciclinas	Tetraciclina
	Doxiciclina
	Minociclina
*Oxacilinaocefoxitinarepresentanal resto delos b-lactámicos(ycefamicinas) y la resistencia acualquiera de ellospredice una resistencia atodas las categorías deantimicrobianosbeta-lactámicosque figuranen este documento, con la excepción delascefalosporinasanti- SARM.	

Tabla 2. Enterobacterias; categorías y agentes antimicrobianos utilizados para la categorización de MDR, XDR y PDR.

Categoría	Antimicrobiano	Especies con resistencia intrínseca*
Aminoglucósidos	Gentamicina	*Providencia rettgeri, P.stuartii*
	Tobramicina	
Cefalosporinas anti-SARM	Ceftarolina	
Penicilinas antipseudomonas	Piperacilina-tazobactam	*Escherichiahermannii*
Carbapenemes	Ertapenem	
	Imipenem	
	Meropenem	
Cefalosporinas de 1ª y 2ª generación	Cefazolina	*C. freundii, E.aerogenes, E.cloacae, Hafniaalvei, M.morganii, P.penneri, P. vulgaris, P.rettgeri, P.stuartii, S.marcescens*
	Cefuroxima	*M. morganii, P.penneri, P.vulgaris, S.marcescens*
Cefalosporinas de 3ª y 4ª generación	Cefotaxima o Ceftriaxona	
	Ceftazidima	
	Cefepime	
Cefamicinas	Cefoxitina	*C freundii, E.aerogenes, E.cloacae, H.*alvei
Fluoroquinolonas	Ciprofloxacino	
Inhibidores de la síntesis de folatos	Trimetoprim-Sulfametoxazol	
Glicilciclinas	Tigeciclina	*M.morganii, P.mirabilis, P.penneri, P.vulgaris, P.rettgeri, P.stuartii*
Monobactamicos	Aztreonam	
Penicilinas	Ampicilina	*C.koserii, C.freundii, E.aerogenes, E.cloacae, E.hermanii, H. alvei, Klebsiella*spp., *M.morganii, P.penneri, P.vulgaris, P.rettgeri, P.stuartii, S.marcescens*
Penicilinas + inhibidores ß-lactamasas	Amoxicilina-clavulánico	*C.freundii, E aerogenes, E.cloacae, H.alvei, M.morganii, P.rettgeri, P.stuartii, S.marcescens*
	Ampicilina-sulbactam	*C.freundii, C.koseri, E.aerogenes, E.cloacae, H.alvei, P. rettgeri,*

		S.marcescens
Fenicoles	Cloranfenicol	
Ácidos fosfónicos	Fosfomicina	
Polimixinas	Colistina	*M.morganii, P.mirabilis, P.penneri, P.vulgaris, P.rettgeri, P.stuartii, S.marcescens*
Tetraciclinas	Tetraciclina	*M.morganii, P.mirabilis, P.penneri, P.vulgaris, P.rettgeri, P.stuartii*
	Doxiciclina	*M.morganii, P.penneri, P.vulgaris, P.rettgeri, P.stuartii*
	Minociclina	*M.morganii, P.penneri, P.vulgaris, P.rettgeri, P.stuartii*
* En el caso de especies con resistencia intrínseca a un determinado antimicrobiano, dicho antimicrobiano no será tenido en cuenta en la definición de multirresistencia de dicha especie.		

IV LISTADO DE SERVICIOS y UNIDADES (CMBD)

Codigo	*Servicio*	*Codigo*	*Servicio*
ACL	Análisis Clínicos	MIR	Medicina Interna
ACV	Angiología / Cir. Vascular	MIV	Medicina Intensiva
ALG	Alergología	MNU	Medicina nuclear
ANR	Anestesia y Reanimación	MPR	Medicina Preventiva
APA	Anatomía Patológica	NEF	Nefrología
BCS	Banco de sangre	NEO	Neonatología
BIO	Bioquímica Clínica	NFL	Neurofisiología Clínica
CAR	Cardiología	NML	Neumología
CCA	Cirugía Cardiaca	NRC	Neurocirugía
CGD	Cirugía Gral y de Digestivo	NRL	Neurología
CMF	Cirugía Máxilofacial	OBG	Obstetricia y Ginecología
CPE	Cirugía Pediátrica	OBS	Obstetricia
CPL	Cirugía Plástica	OFT	Oftalmología
CTO	Cirugía Torácica	ONC	Oncología Médica
DER	Dermatología	ONR	Oncología Radioterápica
DIG	Digestivo	ORL	Otorrinolaringología
END	Endocrinología	PED	Pediatría
FAC	Farmacología clínica	PSQ	Psiquiatría
FAR	Farmacia	RAD	Radiología
GEN	Genética	REH	Rehabilitación
GIN	Ginecología	REU	Reumatología
GRT	Geriatría	TRA	Traumatología
HAD	Hospitalización a domicilio	UCP	Unidad de Cuidados Paliativos
HDD	Hospital de día	UDO	Unidad del Dolor
HEL	Hematología Laboratorio	URG	Urgencias
HEM	Hematología	URO	Urología
INM	Inmunología	UTR	Unidades de extracción y trasplante
LAB	Laboratorios		
MIC	Microbiología y Parasitología	UTX	Unidad de desintoxicación
Códigos para la cumplimentación del campo servicio de los tratamientos en el hospital de día			
HDO	Hospital de día oncológico	HDS	Hospital de día de SIDA
HDH	Hospital de día hematológico	HDP	Hospital de día psiquiátrico
HDG	Hospital de día geriátrico	HDM	Otro hospital de día médico

V FORMULARIO DE MONITORIZACION DE PACIENTES EN AISLAMIENTO

SERVICIO DE SALUD DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS

HOSPITAL UNIVERSITARIO CENTRAL DE ASTURIAS

Área Sanitaria

Servicio de Medicina Preventiva

F. Ingreso:	F. Alta:

DIAGNOSTICO:

TRASLADOS

FECHA	SERVICIO	CAMA	TIPO DE INGRESO	TIPO DE ALTA	TIPO DE INFECCIÓN
			Urgente ( )	Mejoría ( )	Hospitalaria ( )
			Programado ( )	Traslado ( )	Comunitaria ( )
			De otro hospital ( )	Exitus ( )	Hosp.. de otro centro ( )

AISLAMIENTO

FECHA INICIO	SERVICIO	GERMEN	INFECC./COLONIZ	MEDICO. RESPONSABLE	FIN AISLAMIENTO

MICROBIOLOGIA

Staphylococcus aureus: **SARM** – Klebsiella pneumoniae: **Kpn** – Acinetobacter baumannii: **Ab**- Klebsiella Carbapenemasa: **C**

FECHA Petición / Resultado	NASAL	FARINGE	RECTAL	PERINEAL	SANGRE	ORINA	HQ	ASPIRADO TRAQ.		

ANTIBIOTICOS

FECHA INICIO	ANTIBIOTICO	FECHA FIN

OBSERVACIONES AL DORSO

VI LISTADO DE GRD

Selección de los primeros 40 GRD como ejemplo del listado de los 901 GRD correspondientes a la versión 27 del agrupador AP-GRD

AP_GRD	Descripción GRD	Tipo GRD	CDM	Peso_Esp_AP	Coste medio/tarifa AP
1	CRANEOTOMIA EDAD>17 CON CC	Quirúrgico	1	2,746056759	13.143,70
2	CRANEOTOMIA EDAD>17 SIN CC	Quirúrgico	1	2,098439571	10.043,95
6	LIBERACION DE TUNEL CARPIANO	Quirúrgico	1	0,475285732	2.274,90
7	PROCED. SOBRE N.CRANEALES & PERIFERICOS & OTF	Quirúrgico	1	1,231849016	5.896,11
8	PROCED. SOBRE N.CRANEALES & PERIFERICOS & OTF	Quirúrgico	1	0,662810331	3.172,47
9	TRASTORNOS & LESIONES ESPINALES	Mèdico	1	1,395579786	6.679,79
10	NEOPLASIAS DE SISTEMA NERVIOSO CON CC	Mèdico	1	1,084787572	5.192,22
11	NEOPLASIAS DE SISTEMA NERVIOSO SIN CC	Mèdico	1	0,90383579	4.326,11
12	TRASTORNOS DEGENERATIVOS DE SISTEMA NERVIOS	Mèdico	1	0,853569815	4.085,52
13	ESCLEROSIS MULTIPLE & ATAXIA CEREBELOSA	Mèdico	1	0,746582715	3.573,44
14	ICTUS CON INFARTO	Mèdico	1	0,909122757	4.351,42
15	ACCIDENTE CEREBROVASCULAR NO ESPECIFICO & O	Mèdico	1	0,664601593	3.181,04
16	TRASTORNOS CEREBROVASCULARES NO ESPECIFICOS	Mèdico	1	0,923655204	4.420,98
17	TRASTORNOS CEREBROVASCULARES NO ESPECIFICOS	Mèdico	1	0,719056078	3.441,68
18	TRASTORNOS DE NERVIOS CRANEALES & PERIFERICO	Mèdico	1	0,95709234	4.581,02
19	TRASTORNOS DE NERVIOS CRANEALES & PERIFERICO	Mèdico	1	0,722878084	3.459,98
21	MENINGITIS VIRICA	Mèdico	1	0,7293368	3.490,89
22	ENCEFALOPATIA HIPERTENSIVA	Mèdico	1	0,697026789	3.336,24
23	ESTUPOR & COMA NO TRAUMATICOS	Mèdico	1	0,64045063	3.065,45
34	OTROS TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO CON C	Mèdico	1	0,834111848	3.992,39
35	OTROS TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO SIN C	Mèdico	1	0,59358408	2.841,13
36	PROCEDIMIENTOS SOBRE RETINA	Quirúrgico	2	0,504248925	2.413,53
37	PROCEDIMIENTOS SOBRE ORBITA	Quirúrgico	2	0,824153017	3.944,72
38	PROCEDIMIENTOS PRIMARIOS SOBRE IRIS	Quirúrgico	2	0,848840455	4.062,88
39	PROCEDIMIENTOS SOBRE CRISTALINO CON O SIN VIT	Quirúrgico	2	0,40920744	1.958,63
40	PROCEDIMIENTOS EXTRAOCULARES EXCEPTO ORBIT	Quirúrgico	2	0,441290633	2.112,19

VII CATEGORIA DIAGNOSTICA MAYOR (CDM) 2012-2014 vs 2014-2016.

Listado de CDM

Pre Categoría Diagnóstica Mayor

CDM 1. Sistema nervioso

CDM 2. Enfermedades y trastornos del ojo

CDM 3. Enfermedades y trastornos del oído, nariz y faringe

CDM 4. Enfermedades y trastornos del aparato respiratorio

CDM 5. Enfermedades y trastornos del aparato circulatorio

CDM 6. Enfermedades y trastornos del aparato digestivo

CDM 7. Enfermedades y trastornos del hígado, sistema biliar y páncreas

CDM 8. Sistema musculoesquelético y tejido conjuntivo

CDM 9. Enfermedades y trastornos de la piel, tejido subcutáneo o mama

CDM 10. Enfermedades y trastornos del sistema endocrino, nutrición y metabolismo

CDM 11. Enfermedades y trastornos del riñón y vías urinarias

CDM 12. Enfermedades y trastornos del aparato reproductor masculino

CDM 13. Enfermedades y trastornos del aparato reproductor femenino

CDM 14. Embarazo, parto y puerperio

CDM 15. Recién nacidos y neonatos con patología originada en el periodo neonatal

CDM 16. Enfermedades y trastornos de sangre, órganos hematopoyéticos y sistema inmunológico

CDM 17. Trastornos mieloproliferativos y neoplasias mal diferenciadas

CDM 18. Enfermedades infecciosas

CDM 19. Trastornos mentales

CDM 20. Uso de drogas/alcohol y trastornos mentales orgánicos inducidos

CDM 21. Lesiones y envenenamientos y efectos tóxicos de fármacos

CDM 22. Quemaduras

CDM 23. Otras causas de atención sanitaria

CDM 24. Infecciones VIH

CDM 25. Politraumatismos

2012-2014

	Frecuencia	%
ENFERMEDADES Y TRASTORNOS DEL APARATO CIRCULATORIO	12194	14,29%
ENFERMEDADES Y TRASTORNOS DEL APARATO RESPIRATORIO	10014	11,73%
ENFERMEDADES Y TRASTORNOS DEL APARATO DIGESTIVO	7985	9,36%
EMBARAZO, PARTO Y PUERPERIO	7261	8,51%
ENF. Y TRAST. SISTEMA MUSCULOESQUELÉTICO Y TEJIDO	4670	5,47%
ENFERMEDADES Y TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO	4560	5,34%
SISTEMA MUSCULO-ESQUELÉTICO Y TEJIDO CONJUNTIVO	3524	4,13%
SISTEMA NERVIOSO	3139	3,68%
ENFERMEDADES Y TRASTORNOS DE RIÑÓN Y VÍAS URINARIA	2803	3,28%
ENFERMEDADES Y TRASTORNOS DEL APARATO REPRODUCTOR	2378	2,79%
ENFERMEDADES Y TRASTORNOS DE HÍGADO, SISTEMA BILIA	2287	2,68%
ENFERMEDADES Y TRASTORNOS DE OÍDO, NARIZ, BOCA Y G	2081	2,44%
ENFERMEDADES Y TRASTORNOS DEL RIÑÓN Y VÍAS URINARIAS	1976	2,32%
ENFERMEDADES Y TRASTORNOS DEL OIDO, NARIZ, BOCA Y FARINGE	1621	1,90%
ENFERMEDADES Y TRASTORNOS DEL HÍGADO, SISTEMA BILIAR Y PÁNCREAS	1563	1,83%
ENFERMEDADES Y TRASTORNOS DE PIEL, TEJIDO SUBCUTÁN	1557	1,82%
ENF. Y TRAST. MIELOPROLIFERATIVOS Y NEOPLASIAS MAL	1235	1,45%
ENFERMEDADES Y TRASTORNOS DE LA PIEL, TEJIDO SUBCUTÁNEO Y MAMA	1129	1,32%
ENF. Y TRAST. DEL SIST. ENDOCRINO, NUTRICIONAL Y M	1042	1,22%
CATEGORÍA NO VÁLIDA	980	1,15%
ENFERMEDADES Y TRASTORNOS DEL APARATO REPRODUCTOR MASCULINO	945	1,11%
TRASTORNOS MIELOPROLIFERATIVOS Y NEOPLASIAS MAL DIFERENCIADAS	906	1,06%
ENFERMEDADES Y TRASTORNOS MENTALES	886	1,04%
ENF. INFECCIOSAS Y PARASITARIAS, SISTÉMICAS O NO L	797	0,93%
ENFERMEDADES Y TRASTORNOS DEL SISTEMA ENDOCRINO, NUTRICIÓN Y ME	768	0,90%
OTROS	7038	8,25%
	85339	

2014-2016

	Frecuencia	%
ENFERMEDADES Y TRASTORNOS DEL APARATO CIRCULATORIO	12000	14,42%
ENFERMEDADES Y TRASTORNOS DEL APARATO RESPIRATORIO	9179	11,03%
ENFERMEDADES Y TRASTORNOS DEL APARATO DIGESTIVO	8195	9,85%
EMBARAZO, PARTO Y PUERPERIO	6782	8,15%
ENF. Y TRAST. SISTEMA MUSCULOESQUELÉTICO Y TEJIDO	4611	5,54%
ENFERMEDADES Y TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO	4367	5,25%
SISTEMA MUSCULO-ESQUELÉTICO Y TEJIDO CONJUNTIVO	3136	3,77%
SISTEMA NERVIOSO	2951	3,55%
ENFERMEDADES Y TRASTORNOS DE RIÑÓN Y VÍAS URINARIA	2652	3,19%
ENFERMEDADES Y TRASTORNOS DE HÍGADO, SISTEMA BILIA	2385	2,87%
CATEGORÍA NO VÁLIDA	2223	2,67%
ENFERMEDADES Y TRASTORNOS DEL RIÑÓN Y VÍAS URINARIAS	2018	2,43%
ENFERMEDADES Y TRASTORNOS DEL HÍGADO, SISTEMA BILIAR Y PÁNCREAS	1794	2,16%
ENFERMEDADES Y TRASTORNOS DEL APARATO REPRODUCTOR	1746	2,10%
ENFERMEDADES Y TRASTORNOS DE OÍDO, NARIZ, BOCA Y G	1722	2,07%
ENFERMEDADES Y TRASTORNOS DE PIEL, TEJIDO SUBCUTÁN	1633	1,96%
ENFERMEDADES Y TRASTORNOS DEL OIDO, NARIZ, BOCA Y FARINGE	1498	1,80%
ENF. Y TRAST. MIELOPROLIFERATIVOS Y NEOPLASIAS MAL	1334	1,60%
ENFERMEDADES Y TRASTORNOS DE LA PIEL, TEJIDO SUBCUTÁNEO Y MAMA	1150	1,38%
ENFERMEDADES Y TRASTORNOS MENTALES	997	1,20%
ENF. Y TRAST. DEL SIST. ENDOCRINO, NUTRICIONAL Y M	982	1,18%
ENF. INFECCIOSAS Y PARASITARIAS, SISTÉMICAS O NO L	876	1,05%
TRASTORNOS MIELOPROLIFERATIVOS Y NEOPLASIAS MAL DIFERENCIADAS	869	1,04%
ENFERMEDADES Y TRASTORNOS DEL SISTEMA ENDOCRINO, NUTRICIÓN Y METABOLIS	773	0,93%
RECIÉN NACIDOS Y NEONATOS CON CONDICIÓN ORIG. EN P	707	0,85%
OTROS	6625	7,96%
	83205	

VIII LITERALIDAD DE LOS CÓDIGOS DE DIAGNÓSTICO PRINCIPAL (Tabla 18)

2012-2014. Antiguo HUCA

658.11	RUPTURA PREMATURA MEMBRANAS PARIDA, CON O SIN MENCION DE ESTADO
414.01	ATEROSCLEROSIS CORONARIA DE ARTERIA CORONARIA NATIVA
645.11	EMBARAZO POSTERMINO (40 42 SEMANAS) PARTO, CON O SIN MENCION DE E
491.21	BRONQUITIS CRONICA OBSTRUCTIVA CON EXACERBACION (AGUDA)
V58.11	ADMISION PARA QUIMIOTERAPIA ANTINEOPLASICA
486	NEUMONIA ORGANISMO SIN ESPECIFICAR
519.8	OTRAS ENF. SISTEMA RESPIRATORIO NO CLASIF. BAJO OTROS CONCEP
185	NEOPLASIA MALIGNA PROSTATA
540.9	APENDICITIS AGUDA SIN MENCION DE PERITONITIS
428.0	INSUFICIENCIA CARDIACA CONGESTIVA, NO ESPECIFICADA
599.0	INFECCION DE VIAS URINARIAS SITIO NEOM
434.91	OCLUSION DE ART. CEREBRAL NO ESPECIF. CON INFARTO CEREBRAL
424.1	TRASTORNOS DE LA VALVULA AORTICA
411.1	TRASTORNOS DE LA VALVULA AORTICA
669.51	EXTRACCIÓN FETAL CON FORCEPS O VENTOSA, SIN MENCION DE INDICACION
715.36	OSTEOARTROSIS LOCALIZADA SIN ESPECIFICAR PIERNA
577.0	PANCREATITIS AGUDA
415.19	OTRO EMBOLISMO E INFARTO PULMONAR
162.9	N. MALIGNA DE BRONQUIO Y PULMON SIN ESPECIFICAR
410.71	I.A.M. INFARTO SUBENDOCARDICO EPI. ATENCION INICIAL
434.11	EMBOLIA CEREBRAL CON INFARTO CEREBRAL
431	HEMORRAGIA INTRACEREBRAL
715.35	OSTEOARTROSIS LOCALIZADA SIN ESPECIFICAR PELVIS Y MUSLO
722.10	DESPLAZAMIENTO DISCO INTERVERTEBRAL LUMBAR SIN MIELOPATIA
188.9	N. MALIGNA DE VEJIGA PARTE SIN ESPECIFICAR

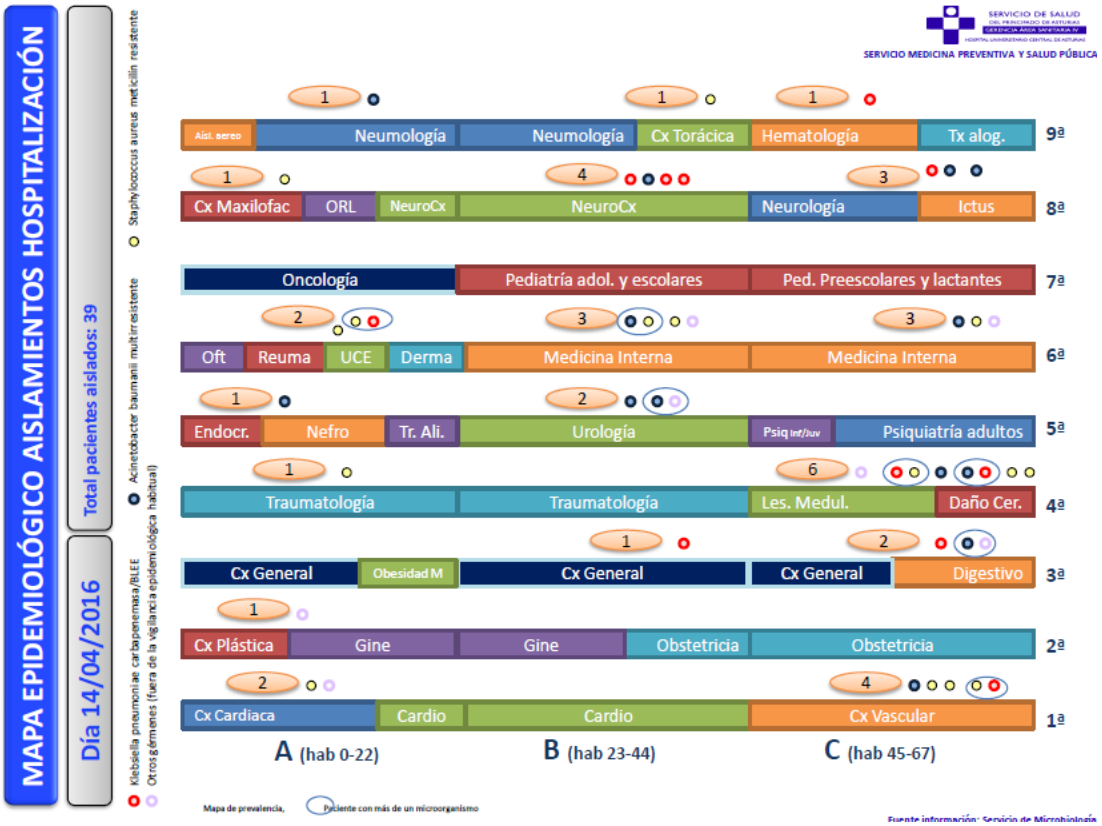
2014-2016. Nuevo HUCA

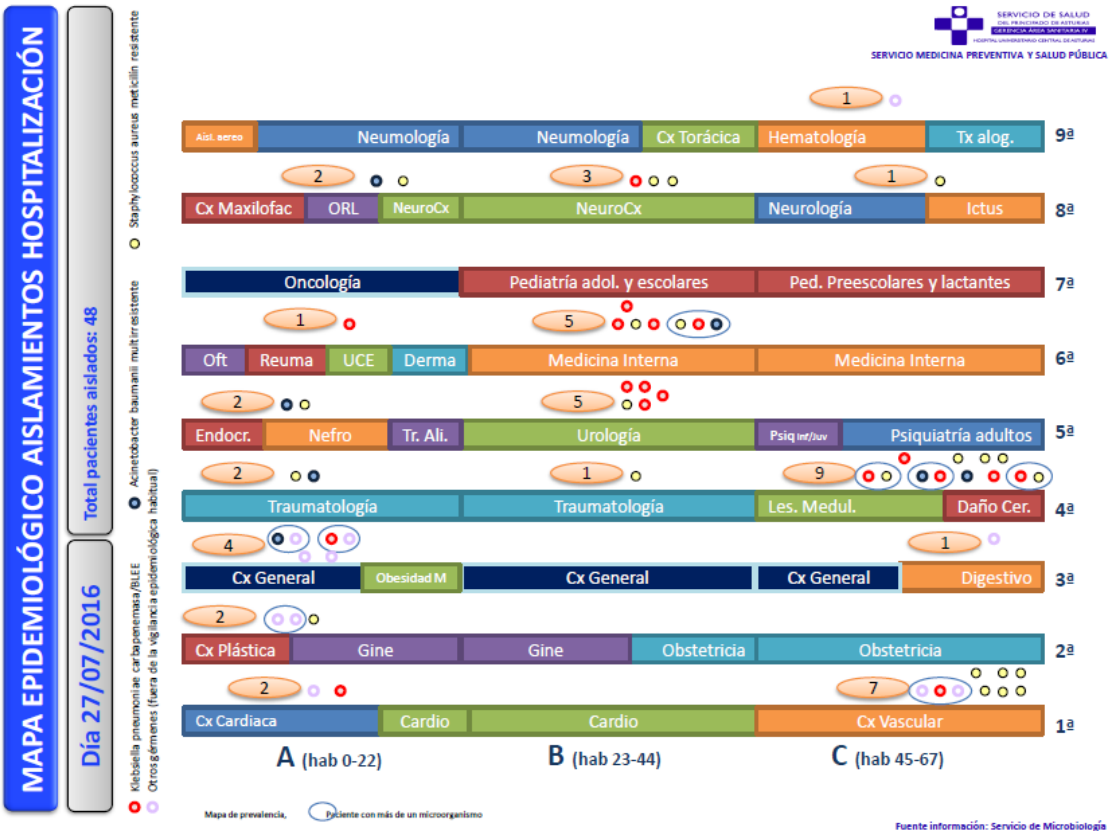
V58.11	ADMISION PARA QUIMIOTERAPIA ANTINEOPLASICA
658.11	RUPTURA PREMATURA MEMBRANAS PARIDA, CON O SIN MENCION DE ESTA
414.01	ATEROSCLEROSIS CORONARIA DE ARTERIA CORONARIA NATIVA
424.1	TRASTORNOS DE LA VALVULA AORTICA
645.11	EMBARAZO POSTERMINO (40 42 SEMANAS) PARTO, CON O SIN MENCION D
486	NEUMONIA ORGANISMO SIN ESPECIFICAR
519.8	OTRAS ENF. SISTEMA RESPIRATORIO NO CLASIF. BAJO OTROS CONCEP
540.9	APENDICITIS AGUDA SIN MENCION DE PERITONITIS
599.0	INFECCION DE VIAS URINARIAS SITIO NEOM
428.0	INSUFICIENCIA CARDIACA CONGESTIVA, NO ESPECIFICADA
J18.9	NEUMONÍA, MICROORGANISMO NO ESPECIFICADO
491.21	BRONQUITIS CRONICA OBSTRUCTIVA CON EXACERBACION (AGUDA)
J98.8	OTROS TRASTORNOS RESPIRATORIOS ESPECIFICADOS
434.91	OCLUSION DE ART. CEREBRAL NO ESPECIF. CON INFARTO CEREBRAL
N39.0	INFECCIÓN DE TRACTO URINARIO, LOCALIZACIÓN NO ESPECIFICADA
I50.9	INSUFICIENCIA CARDIACA, NO ESPECIFICADA
Z51.11	CONTACTO PARA QUIMIOTERAPIA ANTINEOPLÁSICA
O48.0	EMBARAZO POSTÉRMINO
I35.0	ESTENOSIS (DE LA VÁLVULA) AÓRTICA NO REUMÁTICA
411.1	TRASTORNOS DE LA VALVULA AORTICA
415.19	OTRO EMBOLISMO E INFARTO PULMONAR
577.0	PANCREATITIS AGUDA
715.36	OSTEOARTROSIS LOCALIZADA SIN ESPECIFICAR PIERNA
K35.80	APENDICITIS AGUDA NO ESPECIFICADA
I25.10	ENFERMEDAD CARDIACA ATEROSCLERÓTICA DE ARTERIA CORONARIA NAT

Fuente ambas imágenes: elaboración propia

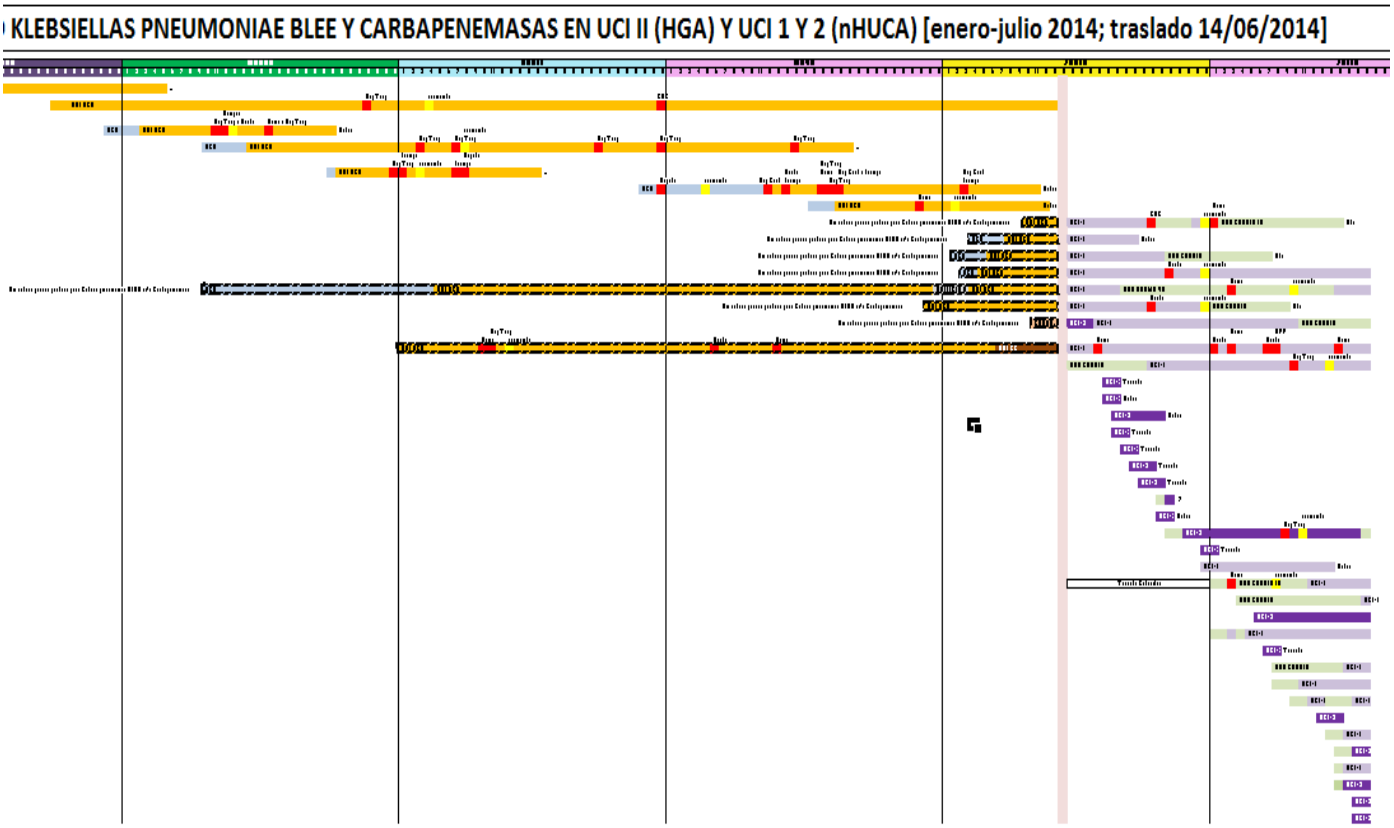
	MPySP	ENFER MPySP /CINF	SPUB VIG EPI	MICR	INFEC	UCI	CLINIC	AP	FAR
VIGILANCIA	+++	+++	+++	+++	++	++	+	++	++
PREVENCIÓN	+++	+++	+	+	++	++	++	++	+++
CONTROL	+++	+++	++	+	+	++	++	++	+++
DIAGNÓSTICO	+	+	+	+++	+++	+++	+++	+++	+
TRATAMIENTO	+	-	+	-	+++	+++	+++	+++	+++

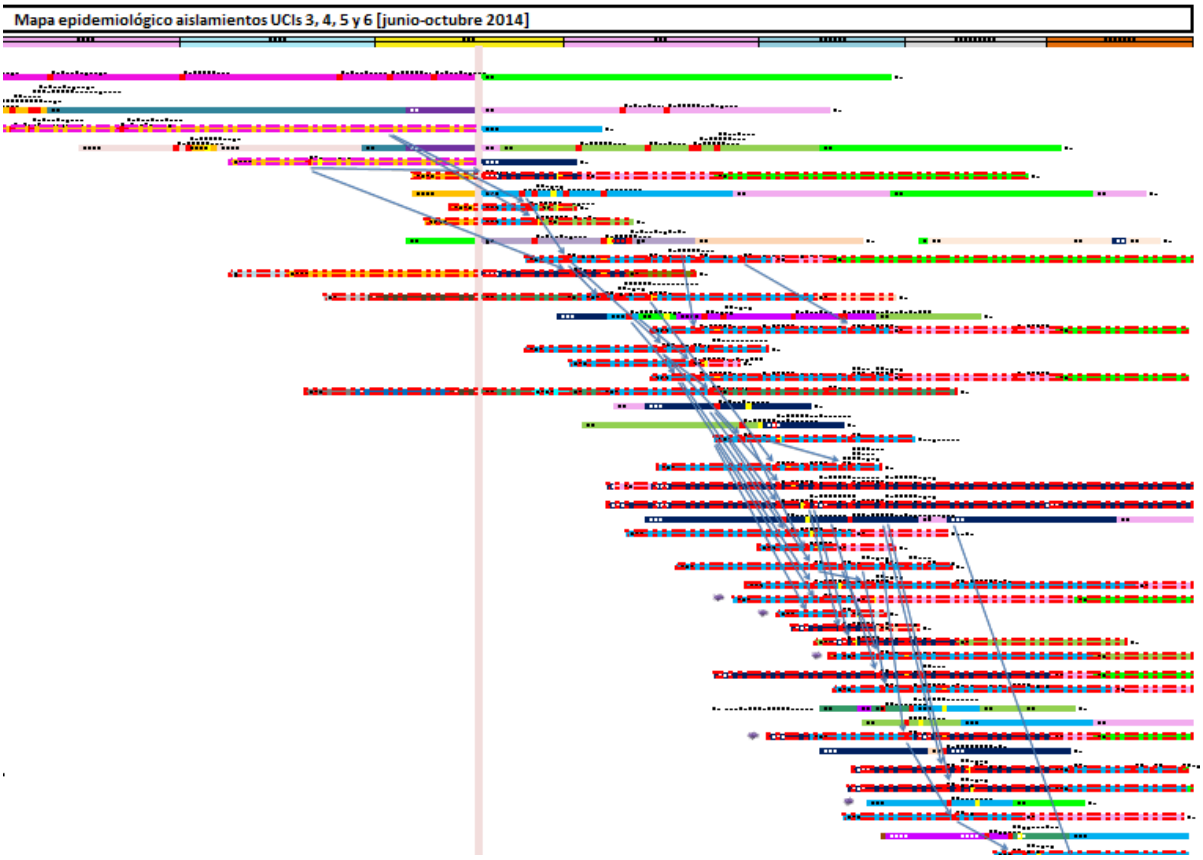
X MAPAS DE PREVALENCIA e INCIDENCIA DE MMRs





MAPAS DE INCIDENCIA y ANÁLISIS DE TRANSMISIÓN CRUZADA





XI TABLA DE COMPARATIVA GLOBAL INGRESOS 2012-14 Y 2014-16

		2012-2014			2014-2016		
		Aislados	**No aislados**	**p-valor**	**Aislados**	**No aislados**	**p-valor**
Edad	Años, media (ds)	68.07(16.08)	59.98(24.04)	<0.001	65.31(18.12)	57.63(24.05)	<0.001
Sexo	Hombre, n(%)	886(64.58)	43473(51.77)	<0.001	1077(66.24)	42094(51.60)	<0.001
	Mujer, n(%)	486(35.42)	40494(48.23)		549(33.76)	39485(48.40)	
Tipo de ingreso	Urgente, n(%)	1026(74.48)	51843(61.74)	<0.001	1290(79.34)	54757(67.12)	<0.001
	Programado, n(%)	338(24.64)	31225(37.19)		334(20.54)	26452(32.43)	
	CMA, n(%)	8(0.58)	899(1.07)		2(0.12)	370(0.45)	
Intervención quirúrgica	Sí, n(%)	897(65.40)	31658(37.70)	<0.001	834(51.30)	28921(35.50)	<0.001
EM pre quirúrgica	Días, media (ds)	16.73(25.61)	2.79(6.15)	<0.001	20.94(30.80)	2.73(6.65)	<0.001
Diagnósticos	Número, media (ds)	10.63(3.11)	5.13(3.45)	<0.001	8.18(4.11)	4.37(3.24)	<0.001
Procedimientos	Número, media (ds)	7.59(4.36)	2.65(2.20)	<0.001	4.69(4.01)	2.20(1.97)	<0.001
Técnicas	Número, media (ds)	1.07(2.46)	0.01(0.27)	<0.001	0.24(1.22)	0.01(0.16)	<0.001
Estancia media	Días, media (ds)	65.41(64.69)	8.55(11.53)	<0.001	51.13(53.87)	8.40(10.42)	<0.001
Tipo de alta	Domicilio, n(%)	951(69.31)	77023(91.73)	<0.001	11.73(72.14)	73966(90.67)	<0.001
	Otro hospital, n(%)	149(10.86)	2101(2.50)		74(4.55)	2289(2.81)	
	Voluntaria, n(%)	2(0.15)	348(0.41)		3(0.18)	374(0.46)	
	Éxitus, n(%)	235(17.13)	3851(4.59)		285(17.53)	3824(4.69)	
	Socisanitario, n(%)	35(2.55)	644(0.77)		91(5.60)	1126(1.38)	
Peso del GRD	Media (ds)	5.68(6.69)	1.14(1.29)	<0.001	5.04(7.72)	1.52(1.98)	<0.001
Coste	Euros, media (ds)	27208.52 (32023.58)	5462.30 (6191.89)	<0.001	17023.31 (23508.64)	5555.19 (5848.32)	<0.001

XII RESULTADO DE TOMA DE MUESTRAS AMBIENTALES EN EL CONTEXTO DE UN BROTE POR ACINETOBACTER BAUMANNII

Muestreo ambiental previo a la intervención de control

DÍA 5/12/2014	
LOCALIZACIÓN	**RESULTADO**
UCI 3	
Bomba perfusión Box 37 (no aislamiento)	Negativo
Bomba perfusión Box 34 (aislamiento)	*Acinetobacter baumanii multiR* *Staphylococcus aureus (Oxa R, Cipro S, Tetra R)* ***OJO:*** *neumonías necrotizantes comunitarias*
Teclado ordenador control med-enf	Negativo
Carro ropa de cama	Negativo
Carro de curas	Negativo
Cables monitorización Box 34 (aislamiento)	*Acinetobacter baumanii multiR*
UCI 4	
Teclado ordenador control med-enf	Negativo
Cables monitorización Box 46 (aislamiento)	*Acinetobacter baumanii multiR*
Carro medicación	*Acinetobacter baumanii multiR*
Bomba perfusión Box 46 (aislamiento)	*Acinetobacter baumanii multiR*
Carro ropa de cama	Negativo
Bomba perfusión Box 41 (no aislamiento)	Negativo
UCI 5	
Cables monitorización Box 50 (aislamiento)	Negativo
Bomba perfusión Box 51 (aislamiento)	Negativo
Teclado ordenador control med-enf	Negativo
Carro ropa de cama	*Acinetobacter baumanii multiR*
Barandilla cama Box56 (no aislamiento)	Negativo
Bomba perfusión Box 50 (aislamiento)	*Acinetobacter baumanii multiR*
UCI 6	
Carro ropa de cama	Negativo
Cables monitorización Box 68 (aislamiento)	Negativo
Carro de curas	Negativo
Teclado ordenador control med-enf	Negativo
Cables monitorización Box 69 (no aislamiento)	Negativo
Pulsador puerta (salida)	Negativo

NOTA: se emplearon técnicas microbiológicas para la identificación de gérmenes multirresistentes → *Acinetobacter baumanii multiR, Staphylococcus aureus meticilín resistente* y *Klebsiella pneumoniae BLEE y carbapenemasa.*

Muestreo ambiental tras Intervención y Limpieza exhaustiva.

DÍA 15/12/2014	
LOCALIZACIÓN	**RESULTADO**
UCI 3	
Grifo fregadero Box 36 (aislamiento)	Negativo
Crema de manos personal	Negativo
Meseta medicación Box 36 (aislamiento)	Negativo
Sonda aspiración Box 35 (no aislamiento)	Negativo
Bomba perfusión Box 35 (no aislamiento)	Negativo
Cables monitorización Box 35 (noaislamiento)	Negativo
UCI 4	
Cables monitorización Box 49 (aislamiento)	Negativo
Grifo fregadero Box 36 (aislamiento)	Negativo
Bomba perfusión Box 49 (aislamiento)	Negativo
Sonda aspiración Box 49 (aislamiento)	Negativo
Meseta medicación Box 46 (aislamiento)	Negativo
Crema de manos personal	Negativo
UCI 5	
Bomba perfusión Box 52 (no aislamiento)	Negativo
Crema de manos personal	Negativo
Meseta Box 50 (aislamiento)	Negativo
Sonda aspiración Box 52 (no aislamiento)	Negativo
Grifo Box 50 (aislamiento)	Negativo
Cables monitorización Box 52 (no aislamiento)	Negativo
UCI 6	
Bomba perfusión Box 69 (no aislamiento)	Negativo
Crema de manos personal	Negativo
Grifo Box 69 (no aislamiento)	Negativo
Meseta medicación Box 68 (no aislamiento)	Negativo
Cables monitorización Box 68 (no aislamiento)	Negativo
Sonda aspiración Box 69 (no aislamiento)	PENDIENTE

NOTA: se emplearon técnicas microbiológicas para la identificación de gérmenes multirresistentes → *Acinetobacter baumanii multiR, Staphylococcus aureus meticilín resistente* y *Klebsiella pneumoniae BLEE y carbapenemasa*