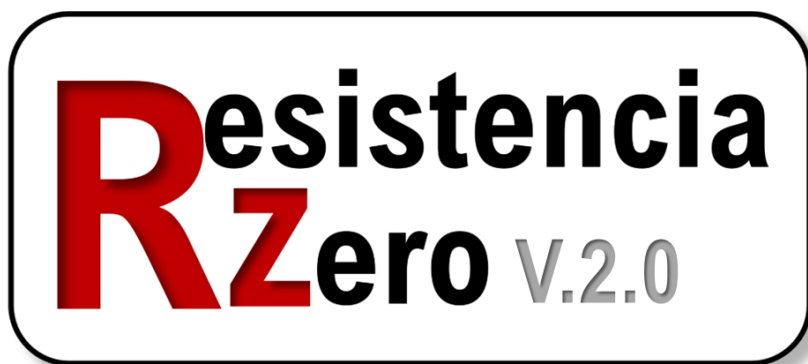


PREVENCIÓN DE LA EMERGENCIA DE MICROORGANISMOS MULTIRRESISTENTES EN PACIENTES CRÍTICOS.



INDICE

DIRECCIÓN TÉCNICA DEL PROYECTO	5
COMITÉ ASESOR	5
<i>Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC)</i>	5
<i>Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC)</i>	6
<i>Sociedad Española de Enfermería Intensiva y Unidades Coronarias (SEEIUC)</i>	6
<i>Asociación Española de Enfermería de Prevención y Control de Infecciones (AEEPYCI)</i>	7
<i>Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública y Gestión Sanitaria (SEMPSPGS)</i>	7
<i>Subdirección General de Calidad Asistencial. Dirección General de Salud Pública. Ministerio de Sanidad</i>	7
Revisión por	8
<i>Subdirección General de Calidad Asistencial. Dirección General de Salud Pública. Ministerio de Sanidad</i>	8
<i>Equipo coordinador Plan Nacional frente a la Resistencia Antimicrobiana, (PRAN). Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios</i>	8
<i>Comité Institucional de Seguridad del Paciente del SNS</i>	8
 ABREVIATURAS	 10
 INTRODUCCIÓN	 11
<i>Proyecto Resistencia Zero (RZ)</i>	14
 METODOLOGÍA	 18
 OBJETIVOS DEL PROYECTO	 20
<i>Objetivo principal</i>	20
<i>Objetivos secundarios</i>	20
 RECOMENDACIONES	 21
1. Política de antibióticos	22
1.1. <i>Se debe implementar un Programa de Optimización del Uso de Antibióticos (PROA) estructurado en todas las UCI, integrado en el PROA del hospital, liderado por un intensivista experto en infecciones y compuesto por un equipo colaborativo y multidisciplinar. Es muy importante mantener una comunicación estrecha entre microbiología y UCI para una interpretación de los resultados, especialmente en caso de MMR, y el ajuste inmediato del esquema antibiótico.</i>	22
1.2. <i>Se recomienda iniciar cobertura antibiótica frente a MMR en pacientes con</i>	

<i>critérios de sepsis y factores de riesgo para MMR, siempre en base a la epidemiología local. Si existe colonización por un MMR, este microorganismo deberá quedar cubierto en la antibioterapia empírica.....</i>	<i>24</i>
<i>1.3. Se recomienda realizar desescalada antibiótica en cuanto se obtengan resultados microbiológicos, como estrategia para disminuir la incidencia de MMR.</i>	<i>26</i>
<i>1.4. Se recomienda implementar herramientas de diagnóstico microbiológico rápido, en las primeras 24 horas y en muestras clínicas de calidad, siempre que estén disponibles en el centro, con el objeto de identificar el agente causal y su perfil de resistencia, y de esta manera optimizar el tratamiento antimicrobiano lo antes posible.</i>	<i>27</i>
2. Identificación precoz de pacientes en riesgo de MMR	29
<i>2.1. Se deben realizar cultivos de vigilancia a todos los pacientes al ingreso en UCI y semanalmente de seguimiento. Se recomienda realizar triple frotis (nasal, faríngeo y rectal). En caso de querer descartar colonización por Candida sp multirresistente se deben añadir frotis axilar y/o inguinal</i>	<i>29</i>
<i>2.2. Se recomienda instaurar precauciones de contacto preventivo en pacientes con factores de riesgo de MMR las cuales se deberán retirar cuando se reciba el resultado negativo de las pruebas microbiológicas de los estudios de vigilancia.</i>	<i>32</i>
<i>2.3. En el contexto de brotes, se recomienda emplear las técnicas moleculares de diagnóstico rápido (PCR multiplex), siempre que estén disponibles en el centro, complementando a los cultivos convencionales de colonización.</i>	<i>34</i>
<i>2.4. Se recomienda instaurar medidas de precauciones de contacto en todos los pacientes colonizados o infectados por los MMR.....</i>	<i>36</i>
<i>2.5. Se recomienda instaurar precauciones de contacto en todos los pacientes colonizados o infectados por Stenotrophomonas maltophilia resistentes a cotrimoxazol y levofloxacino.</i>	<i>40</i>
<i>2.6. No se establece una recomendación sobre si se deben instaurar en la Unidad de Cuidados Intensivos precauciones de contacto en pacientes con colonización/infección por Escherichia coli productor de BLEE</i>	<i>40</i>
3. Transmisión cruzada	43
<i>3.1. Se recomienda controlar el cumplimiento de las medidas de precaución estándar y de las medidas de precaución específicas basadas en las distintas formas de transmisión de microorganismos.....</i>	<i>43</i>
<i>3.2. Las Unidades deben disponer de una ficha/documento de limpieza del material clínico y de los aparatos de exploración existentes en la UCI, que sean de uso común en los pacientes ingresados.....</i>	<i>46</i>
<i>3.3. Las Unidades deben disponer de un protocolo específico y actualizado de limpieza diaria y terminal de las habitaciones ocupadas por pacientes con MMR</i>	<i>47</i>
<i>3.4. En situación de epidemia o brote, se recomienda adecuar e incrementar la frecuencia de la limpieza en las áreas de trabajo con los pacientes, así como en las superficies de contacto cercanas a los mismos.....</i>	<i>50</i>
<i>3.5. En la higiene diaria de los pacientes colonizados o infectados por MMR, se recomienda incluir productos que contengan clorhexidina.....</i>	<i>51</i>

4. Identificación precoz de reservorios en UCI y actuación ante brotes.....	54
4.1. <i>Las medidas de control aplicadas en los brotes deben diseñarse por un equipo multidisciplinar en el marco de una intervención coordinada integral, adaptadas al tipo de población y a las características epidemiológicas del microorganismo causante del brote, la estructura y recursos disponibles.....</i>	<i>54</i>
4.2. <i>No se justifica la realización rutinaria de búsqueda de reservorios, a excepción de: Situación de Brote o Monitorización de las intervenciones realizadas, principalmente aquellas relacionadas con el proceso de desinfección</i>	<i>55</i>
4.3. <i>Se recomienda realizar estudio de reservorios en grifos y sifones en brotes de BGN multirresistente</i>	<i>56</i>
4.4. <i>Se recomienda hacer un uso racional del agua en las UCI y establecer medidas para minimizar la transmisión cruzada de microorganismos de lavabos y/o desagües a pacientes.</i>	<i>58</i>
4.5. <i>No se recomienda hacer cribado sistemático al personal sanitario sano, excepto en situaciones excepcionales definidas por la Comisión de Infecciones de cada centro.</i>	<i>60</i>
 INDICADORES DEL PROYECTO RESISTENCIA ZERO V2.0.....	 62
 MARCO ORGANIZATIVO Y DE IMPLMENTACIÓN.....	 63
<i>Participación institucional</i>	<i>63</i>
<i>Participación órganos hospitalarios</i>	<i>63</i>
<i>Equipos responsables en cada Hospital</i>	<i>63</i>
 BIBLIOGRAFÍA	 65

DIRECCIÓN TÉCNICA DEL PROYECTO

José Garnacho Montero. Unidad Clínica de Cuidados Intensivos. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

COMITÉ ASESOR

Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC)

Xavier Nuvials Casals. Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona

Mercedes Catalán González. Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Universitario 12 Octubre. Madrid

Francisco Álvarez Lerma. Hospital Universitario del Mar, Barcelona

Cruz Soriano Cuesta. Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

David Andaluz Ojeda. Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Universitario de Palencia.

Montserrat Rodríguez Aguirregabiria. Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Universitario La Paz. Madrid

Pablo Vidal Cortés. Servicio de Medicina Intensiva. Complejo Hospitalario Universitario de Ourense.

Naia Más Bilbao. Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Universitario de Galdakao-Usansolo. Bilbao.

Borja Suverbiola Cañas. Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Universitario Marqués de Valdecillas. Santander

Paula Ramírez Galleymore. Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Universitario La Fe. Valencia.

Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC)

Juan M. García-Lechuz Moya. Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.

Patricia Ruiz Garbajosa. Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid.

Nieves Larrosa Escartín. Servicio de Microbiología, Hospital Universitario. Valle de Hebrón, Barcelona

José Luis del Pozo León. Servicio de Microbiología y EEEII, CUN Navarra, Pamplona

Susana Sancho Chinesta. Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia.

Francisco Javier Candell González. Servicio de Microbiología, Hospital Universitario San Carlos, Madrid

Ángel Estella García. Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario. G. de Jerez de la Frontera, Cádiz

Miguel Salavert Lletí. Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia.

Sociedad Española de Enfermería Intensiva y Unidades Coronarias (SEEIUC)

Rosa García Díez. OSI URIBE. Hospital de Urduliz. Bizkaia.

M Dolores González Caro. Unidad de Cuidados Intensivos. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla

Mónica Vázquez Calatayud. Clínica Universidad de Navarra.

Mónica Delicado Domingo. Hospital Universitario Basurto.

Susana Arias Rivera. Hospital Universitario Getafe. Madrid.

Asociación Española de Enfermería de Prevención y Control de Infecciones (AEEPYCI)

Inmaculada Fernández Moreno. Enfermera de Prevención y Control de Infecciones. Complejo Sanitario Parc Taulí, Sabadell. Barcelona.

María Luisa Rodríguez Navas. Enfermera de Prevención y Control de Infecciones. Hospital Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares. Madrid

Carlota Hidalgo López. Enfermera de Prevención y Control de Infecciones. Hospital del Mar, Barcelona.

Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública y Gestión Sanitaria (SEMPSPGS)

Jesús María Aranaz Andrés. Servicio de Medicina Preventiva y Salud Pública. Hospital Universitario Ramón y Cajal de Madrid.

Javier Lozano García. Servicio de Medicina Preventiva y Salud Pública. Hospital Universitario de Burgos.

Paloma Moreno Núñez. Servicio de Medicina Preventiva y Salud Pública. Hospital Universitario Ramón y Cajal de Madrid.

Subdirección General de Calidad Asistencial. Dirección General de Salud Pública. Ministerio de Sanidad

Rebeca Padilla Peinado. Jefa de Servicio. Seguridad del Paciente. Subdirección General de Calidad Asistencial. Ministerio de Sanidad.

Revisión por:

Subdirección General de Calidad Asistencial. Dirección General de Salud Pública. Ministerio de Sanidad

María del Rosario Fernández García. Ministerio de Sanidad. Subdirectora General de Calidad Asistencial.

Nuria Prieto Santos. Ministerio de Sanidad. Subdirectora Adjunta de Calidad Asistencial. Seguridad del Paciente. Subdirección General de Calidad Asistencial.

Rocío Montiel Villalonga. Ministerio de Sanidad. Técnico Superior de Sanidad. Seguridad del paciente. Subdirección General de Calidad Asistencial.

Equipo coordinador Plan Nacional frente a la Resistencia Antimicrobiana, (PRAN). Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Antonio López Navas, Carmen Martínez Ramírez, Reyes Castillo Vázquez.

Comité Institucional de Seguridad del Paciente del SNS

Andalucía: Elvira Eva Moreno Campoy

Aragón: Mara Til Aliaga

Asturias: M Belén Suarez Mier

Canarias: Paloma García de Carlos

Cantabria: José Luis Teja Barbero, María Oro Fernández

Castilla y León: Tomás Maté Enríquez, Esther Arrieta Cerdán

Castilla-La Mancha: Sonia Cercenado Sorando

Cataluña: M^a Dolors Segura Bisbal, Laura Navarro Vila

Comunidad Valenciana: María José Merino Plaza

Extremadura: Manuel García Toro

Galicia: Isabel Losada Castillo, María Dolores Formoso Lavandeira

INGESA: Patricia Vargas Díaz

Islas Baleares: Carmen Gómez, Layla Aoukhiyad y M^a Dolores Alonso
Llobregat

Madrid: Alberto Pardo Hernández, Elena Jiménez García

Murcia: José Eduardo Calle Urra, Amaya Jimeno Almazán.

Navarra: Aránzazu Elizondo Sotro

La Rioja: Ana Isabel Izaguirre Martin

País Vasco: María Luisa Iruretagoyena Sánchez, Enrique Peiró Callizo

ABREVIATURAS

AEEPYCI	Asociación Española de Enfermería de Prevención y Control de Infecciones
BGN	Bacilos Gram negativos
BGN-MR	Bacilos Gram negativos multi-resistentes
BLEE	Productores de β -lactamasas de espectro extendido
BMR	Bacterias multirresistentes
BS	Bacteriemia secundaria
CDC	<i>"Centers for Disease Control and Prevention"</i>
CHG	Toallitas impregnadas con gluconato de clorhexidina al 2%
CLABSI	Incidencia de bacteriemias asociadas a la vía central
CPRA	<i>Candida parapsilosis</i> resistentes a azoles
ECDC	<i>"European Centre for Disease Prevention and Control"</i>
ECMO	Oxigenación por membrana extracorpórea
EPA	<i>"Environmental Protection Agency"</i>
EPC	<i>Enterobacteriales</i> productores de carbapenemasas
ERV	<i>Enterococcus faecium</i> resistente a vancomicina
h	horas
HABSI	Incidencia de bacteriemias adquiridas en el hospital
HM	Higiene de manos
HPV	Vapor de peróxido de hidrógeno
HR	<i>Hard Ratio</i> /Índice de riesgo
IAAS	Infección asociada a la asistencia sanitaria
IC	Intervalo de confianza
IRR	<i>Inter-Rater Reliability</i> / Fiabilidad interevaluador.
IRTU	Infección relacionada con el tracto urinario
KPC	<i>Klebsiella pneumoniae</i> carbapenemasa
MBL	Metalo- β -lactamasas
MMR	Microorganismos multirresistentes
NAVM	Neumonía asociada a ventilación mecánica
MO	Microorganismo
NHS	<i>"National Health Service"</i>
OMS	Organización Mundial de la Salud
OR	<i>Odds ratio</i> / Razón de probabilidades
p	Probabilidad
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
PHAC	<i>"Public Health Agency of Canada"</i>
PROA	Programa de Optimización del Uso de Antibióticos
pRR	Proporción de Riesgo Relativo
RLUs	<i>"Relative Light Units"</i>
SARM	<i>Staphylococcus aureus</i> resistente a meticilina
SEEIUC	Sociedad Española de Enfermería Intensiva y Unidades Coronarias
SEIMC	Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica
SEMICYUC	Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias
SEMPSPGS	La Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública y Gestión Sanitaria
UCI	Unidades de cuidados intensivos
UVL	Sistemas de luz ultravioleta

INTRODUCCIÓN

La resistencia a los antibióticos es uno de los principales problemas de salud a los que nos enfrentamos hoy en día y así es considerado por la Organización Mundial de la Salud (OMS). Un informe reciente prevé que casi 300 millones de personas morirán en las próximas décadas como resultado directo de la resistencia a los antimicrobianos. Más en concreto, para el año 2050, se estima que fallecerán 3 millones de personas por infecciones causadas por *Escherichia coli* multirresistente y que las infecciones serán la primera causa de mortalidad, por encima del cáncer¹. En Europa, un estudio epidemiológico realizado durante 2015 estimó una incidencia de 131 infecciones causadas por microorganismos multirresistentes (MMR) por 100.000 habitantes, ocasionando una mortalidad atribuible de 6,44 fallecidos por 100.000 habitantes (mortalidad atribuible superior a 33.000 personas) y causando la pérdida de 170 años de vida ajustados por discapacidad por 100.000 habitantes². Se estima que, en 2019, se produjeron en el mundo 4,95 millones (3,62-6,57) de muertes asociadas a la resistencia bacteriana a los antimicrobianos, incluidas 1,27 millones (intervalo de confianza del 95 %: 0,911-1,71) de muertes atribuibles directamente a la resistencia antimicrobiana, si bien con importantes diferencias regionales. Las infecciones del tracto respiratorio representaron más de 1,5 millones de muertes asociadas a la resistencia en dicho año, lo que las convierte en el síndrome infeccioso con mayor carga de mortalidad. Los seis patógenos principales responsables de las muertes asociadas a la resistencia fueron *E. coli*, seguido de *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* y *Pseudomonas aeruginosa*, ocasionando 929.000 (660.000-1.270.000) muertes atribuibles a la resistencia antimicrobiana³. Un modelo predictivo indica que, a nivel mundial, podrían producirse en 2050, 1,91 millones (1,56-2,26) de muertes atribuibles a la resistencia antimicrobiana y 8,22 millones (6,85-9,65) de muertes asociadas a la misma⁴.

Un estudio realizado en España en los años 2018, 2019 y 2023, estimó que a nivel nacional ocurrieron 155.294 infecciones por MMR (IC del 95%: 127.928-182.569) con 20.065 muertes (6.938-32.958) para 2018, 210.451 infecciones por

MMR (165.963-254.975) con 17.982 muertes (7.071-28.700) para 2019, y 173.653 infecciones por MMR (139.814-207.258) con 24.582 muertes (20.461-28.796) para 2023⁵.

Aunque dicho problema afecta a la mayoría de las bacterias y otros patógenos como los hongos es, sin lugar a duda, el desarrollo de resistencias por parte de los bacilos Gram-negativos (BGN) el que ha generado un mayor nivel de alarma entre la comunidad científica. Los BGN multirresistentes (BGN-MR) incluyen *Enterobacteriaceae* productores de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE), productoras de AmpC desreprimida o *Enterobacteriaceae* productores de carbapenemasas (EPC) así como BGN no fermentadores multirresistentes (BGN-NF) como *P. aeruginosa*, *A. baumannii* y *Stenotrophomonas maltophilia*¹.

El aumento global de EPC es alarmante y representa una amenaza cada vez mayor para los cuidados sanitarios y para la seguridad de los pacientes. En los últimos años, la situación epidemiológica de la EPC ha empeorado considerablemente, en particular por la rápida propagación de *Enterobacteriaceae* productores de KPC (*K. pneumoniae* carbapenemasa), de oxacilinas 48 (OXA-48) o BGN productores de metalo- β -lactamasas (MBL).

La resistencia a los β -lactámicos incluyendo los carbapenemes en el caso de *Enterobacteriaceae* resulta principalmente por la expresión de enzimas inactivadoras de antibióticos (β -lactamasas) aunque también pueden estar implicados mecanismos no enzimáticos (bombas de expulsión o pérdida de porinas). Estas β -lactamasas pueden surgir de mutaciones en genes cromosómicos, pero con mayor frecuencia se originan por la transferencia horizontal de elementos genéticos móviles a través de plásmidos o transposones⁶. El problema de las carbapenemasas en los *Enterobacteriaceae* ha aumentado dramáticamente en Europa afectando a otras especies y no solo a *E. coli* y *K. pneumoniae*⁷.

Por el contrario, en *P. aeruginosa* predominan otros mecanismos de resistencia diferentes a las β -lactamasas tales como bombas de expulsión o pérdida de porinas. Un estudio realizado en España y que analizó 1.445 muestras clínicas de *P. aeruginosa*, solo en el 3,1% de los aislados se detectó

una β -lactamasa de espectro extendido o una carbapenemasa, siendo el tipo VIM la más frecuentemente identificada. Por el contrario, si fue más frecuente la presencia de AmpC desreprimida que se observó en el 8,3% de los aislados⁸. En cuanto a *A. baumannii*, este posee mecanismos de resistencia intrínsecos frente a múltiples antimicrobianos en su genoma central. Es un patógeno que causa fundamentalmente infecciones nosocomiales y que se caracteriza por su gran persistencia en el medio ambiente que le permite propagarse rápidamente y por su extraordinaria capacidad de desarrollar resistencia a todos los antimicrobianos convencionales y a algunos biocidas. Casi todos los mecanismos de resistencia a los antimicrobianos se han descrito en *A. baumannii* incluyendo inactivación enzimática, alteración de las dianas bacterianas, barreras de permeabilidad para la absorción de antimicrobianos o bombas de expulsión activas. En cuanto a los mecanismos de resistencia a carbapenemes, los más frecuentes son la presencia de carbapenemasas, especialmente MBL de la clase VIM, así como de la clase D, principalmente OXA-23 y OXA-58⁹.

Diversos autores han demostrado que estas infecciones especialmente cuando afectan al enfermo crítico tienen una elevada morbi-mortalidad. En un estudio sobre la prevalencia y pronóstico de las infecciones de la UCI (62% debidas a BGN-MR), la mortalidad de los pacientes infectados fue más del doble que en los no infectados (25% vs 11%). En este trabajo, tras ajustar por variables de confusión, infecciones causadas por *Klebsiella* sp. resistente a los β -lactámicos (incluyendo carbapenémicos) y *A. baumannii* resistente a carbapenemes se identificaron como factores independientes de mortalidad hospitalaria¹⁰.

Dentro de las bacterias Gram-positivas hay que mencionar *S. aureus* resistente a meticilina (SARM) y *E. faecium* resistente a vancomicina (ERV) los cuales causan brotes y ocasionan infecciones graves con elevada mortalidad¹¹. Del mismo modo, en los últimos años hemos presenciado un aumento de las resistencias en los hongos que habitualmente ocasionan infecciones diseminadas en el enfermo crítico. Así, se han descrito en nuestro país brotes causados por *Candida parapsilosis* resistentes a azoles (CPRA)^{12,13}, lo cual

ocasiona un problema serio de salud dado que los azoles eran considerado el tratamiento de primera línea para esta especie, o infecciones causadas por *Candida auris* (*Candidozyma auris*) especie que puede ser resistente a la mayoría de los antifúngicos disponibles¹⁴.

Proyecto Resistencia Zero (RZ)

Este proyecto surgió en el año 2013 como iniciativa de SEMICYUC y de SEEIUC con el apoyo del Ministerio de Sanidad de España¹⁵, siendo además publicado en una revista científica¹⁶. El objetivo principal era reducir en un 20% la tasa de pacientes en los que se identifica una o más bacterias multirresistentes (BMR) de origen nosocomial Intra-UCI. Además, se planteaban como objetivos secundarios describir el mapa de BMR en las Unidades de Pacientes Críticos españolas, diferenciándolas por su origen en función del momento en que se identifican (antes o después de 48 h. de estancia en dichos servicios) así como promover y reforzar la cultura de seguridad en este tipo de Unidades.

Con el fin de prevenir la emergencia de BMR en los pacientes críticos el Proyecto RZ contemplaba la aplicación de dos actividades complementarias: **a)** Una *intervención estandarizada* mediante la aplicación de un Paquete de Recomendaciones para prevenir la emergencia y/o la diseminación de BMR en paciente críticos: STOP BMR y **b)** Un *Plan de Seguridad Integral*, que persigue promover y fortalecer la cultura de la seguridad en el trabajo diario de las UCI. El desarrollo de este Proyecto se sustentó en una arquitectura organizativa estructurada que incluía liderazgo institucional, coordinación autonómica, consejos asesores multidisciplinares e identificación de líderes (médico y enfermería) en cada UCI participante.

La implementación de las recomendaciones del proyecto RZ se asoció con una reducción significativa de pacientes con infecciones por BMR adquiridas en UCI. Así, en un estudio en el que participaron 103 UCI españolas durante 27 meses (abril 2014 a junio 2016), se incluyeron 139.505 pacientes. En 5.409 (3,9%), se identificaron 6.020 BMR al ingreso y en 3.648 (2,6%), se aislaron 4.269 nuevas BMR durante la estancia en UCI. La tasa de pacientes con BMR detectadas al ingreso aumentó significativamente (IRR 1,43, IC 95% 1,31–1,56)

($p < 0,001$) durante el periodo de estudio, con un incremento del 32,2% entre las tasas mensuales inicial y final. Por el contrario, la tasa de pacientes con BMR detectadas durante la estancia en UCI disminuyó, no significativamente (IRR 0,93, IC 95% 0,83–1,03) ($p = 0,174$), con una reducción del 24,9% entre las tasas mensuales iniciales y finales. Según la clasificación en colonización o infección, hubo un aumento significativo de colonizaciones por BMR detectadas al ingreso (IR 1,69, IC 95% 1,52–1,83; $p < 0,0001$) y una disminución significativa de infecciones producidas por BMR adquiridas durante la estancia en UCI (IR 0,67, IC 95% 0,57–0,80, $p < 0,0001$)¹⁷ (Figuras 1 y 2).

Figura 1. Número de pacientes con uno o más aislamientos de BMR por cada 100 pacientes ingresados en el periodo de implantación del Proyecto “Resistencia Zero”.

Nº de pacientes con ! 1 BMR por cada 100 pacientes ingresados.

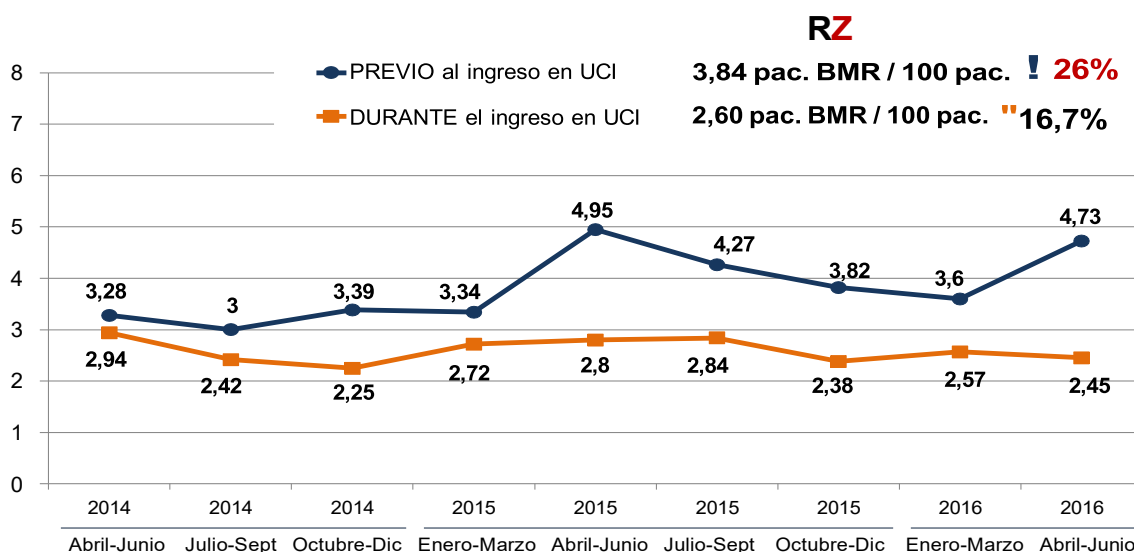
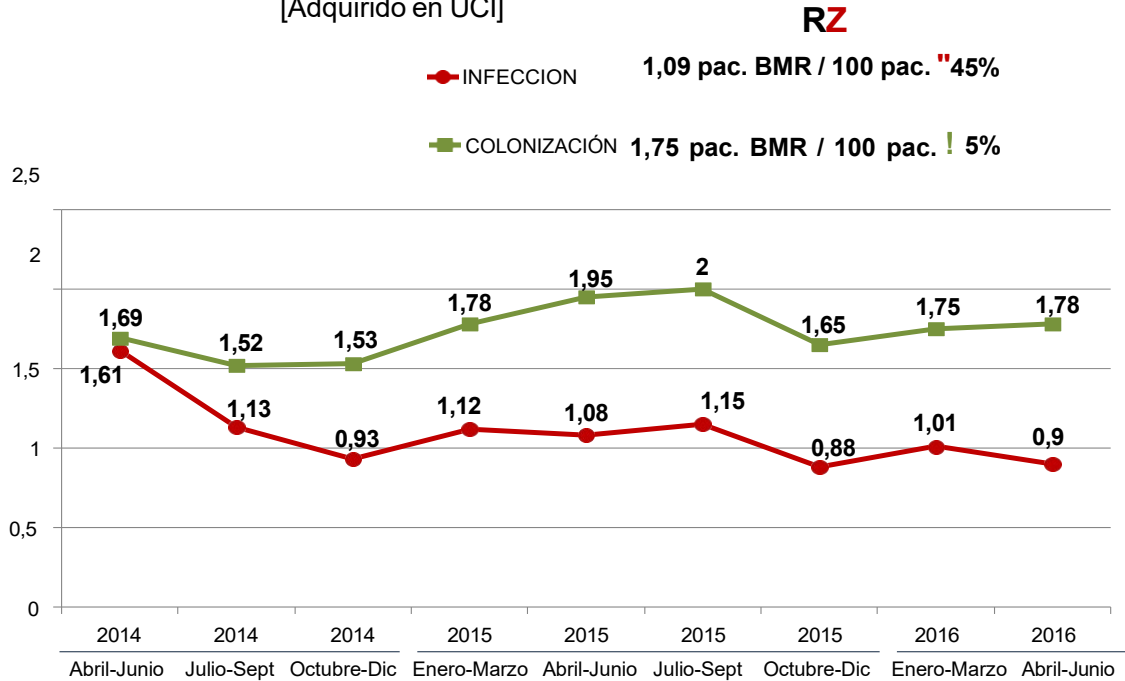


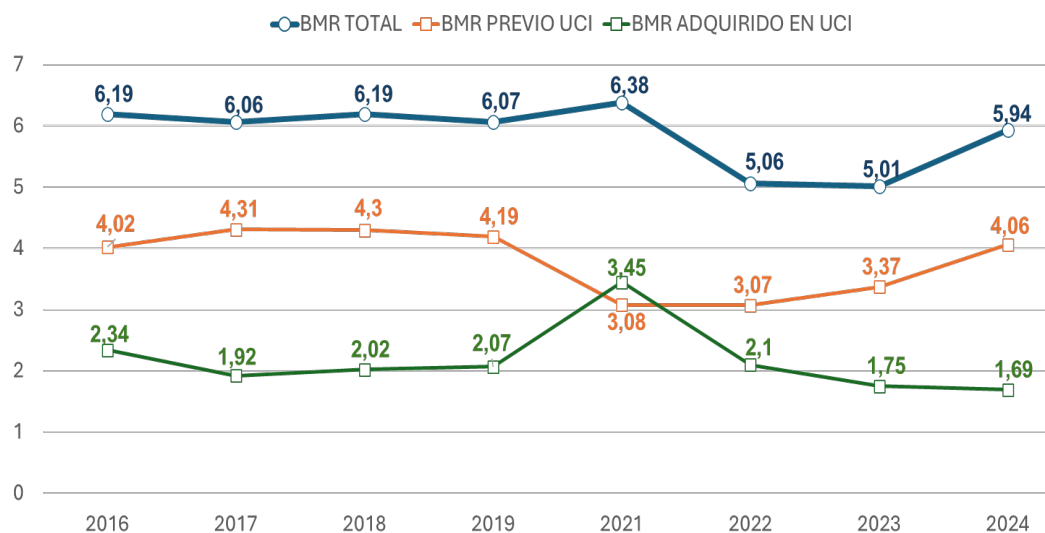
Figura 2. Número de pacientes con uno o más aislamiento de BMR, adquiridos en UCI, por cada 100 pacientes diferenciando infección de colonización en el periodo de implantación del Proyecto “Resistencia Zero”.

Nº de pacientes con ! 1 BMR por cada 100 pacientes ingresados.
[Adquirido en UCI]



Este Proyecto RZ sigue activo y nos posibilita demostrar cómo en las UCI españolas ha continuado ascendiendo el número total de BMR que se aíslan (colonización o infección) pero reduciéndose el número de BMR que se adquieren durante su estancia en UCI situándose en los últimos años la Ratio BMR [Nº de BMR adquiridas en UCI/ Nº de BMR totales (previas y durante UCI)] por debajo del 40%. De igual manera, entre los pacientes que adquieren una BMR durante su estancia en UCI, se ha observado una disminución progresiva de la tasa de pacientes con infecciones producidas por BMR, mientras que la disminución de pacientes colonizados con BMR durante la estancia en UCI ha sido menor (Figura 3)¹⁸.

Figura 3. Tasas de BMR por 100 pacientes. Faltan los datos del año 2020 por la pandemia.



“Resistencia **Z**ero” V_{2.0} es un proyecto que surge de la necesidad de actualizar el documento elaborado en 2013 para incluir nuevos MMR (en este proyecto se incluyen entre los microorganismos a vigilar dos especies de *Candida* por lo que cambiamos el término BMR por MMR) que no eran un problema cuando se redactó la primera versión y considerar los avances en la microbiología, en especial en los que se refiere a las técnicas de diagnóstico rápido, las nuevas opciones terapéuticas y las evidencias científicas que han surgido en esta década en cuanto al control de infecciones. Todo ello se realiza aprovechando la experiencia y enseñanzas que ha generado el proyecto **RZ** que ha demostrado históricamente que su fortaleza no radica únicamente en la solidez técnica de sus recomendaciones o en la implicación de los profesionales de las UCI sino, que en su concepción se trata de un programa integral de seguridad. Esta filosofía permanece en esta nueva versión.

METODOLOGÍA

Un Comité Científico de Expertos para la actualización de este proyecto fue designado por las sociedades participantes en el mismo: SEMICYUC, SEEIUC, SEIMC, SEMPSPGS y AEPYCI, así como un representante del Ministerio de Sanidad de España. Todos ellos fueron elegidos por sus respectivas sociedades científicas (o Ministerio de Sanidad) por su experiencia en el campo de la prevención y el manejo de las infecciones en el ámbito de los cuidados intensivos.

Se realizó una primera reunión virtual el 1 de octubre de 2024 en el que se consensaron los objetivos, se definieron los grupos de trabajo, la metodología a emplear y se estableció un cronograma. Los expertos se dividieron en cuatro grupos que se corresponden con las cuatro áreas de trabajo para evitar la adquisición y diseminación de MMR: 1) *Política de antibióticos*, 2) *Identificación de pacientes con MMR*, 3) *Transmisión cruzada*, 4) *Identificación de reservorios en UCI*.

Búsqueda de la bibliografía. Se llevó a cabo la búsqueda de la bibliografía en Medline (PubMed), Cochrane, Embase, así como búsqueda manual de la información considerándose los artículos publicados en español o inglés. Se disponía de los ficheros de búsqueda bibliográfica del proyecto RZ por lo que la búsqueda se limitó al periodo comprendido entre enero 2014 y diciembre 2024. Los operadores booleanos empleados fueron: AND (conjunción), OR (disyunción) y NOT (negación). Las rutas de búsqueda bibliográficas realizadas en este proyecto se resumen en el Anexo 1

Una vez revisada la literatura científica, cada grupo identificó una serie de recomendaciones de interés clínico que no podían responderse en base a la evidencia disponible. Estas posibles recomendaciones fueron sometidas a un consenso Delphi. El método Delphi es una herramienta de investigación social cuyo propósito es alcanzar consenso en un grupo de expertos cuando no hay evidencias científicas sólidas. En el mismo, los participantes fueron consultados en tres ocasiones sobre las mismas posibles recomendaciones, emitiendo de nuevo sus respuestas tras conocer las opiniones del resto de panelistas. Las fechas de estas rondas Delphi fueron: del 6 al 15 de abril; del 6 al 15 de mayo y

del 24 al 30 de mayo de 2025. Se garantizó el anonimato de las respuestas y no existió coincidencia temporal ni presencial entre los participantes para evitar la influencia interpersonal. La comunicación de la información se canalizó a través del comité científico del proyecto.

Se programó el cuestionario a través de la herramienta de Formularios de Google. Cada posible recomendación sometida a la opinión de los expertos debía valorarse según el grado de conformidad utilizando una escala de tipo Likert de 0 a 5: Las afirmaciones se agruparon en tres apartados: bloque 0-1: "En desacuerdo", bloque 2-3: "De acuerdo" y bloque 4-5: "Muy de acuerdo". Las recomendaciones que se sometieron a consenso Delphi y las respuestas obtenidas se muestran en el Anexo 2.

El 20 de mayo se celebró una reunión presencial en Madrid donde se aprobaron definitivamente los objetivos del proyecto, las recomendaciones, los indicadores, así como los anexos que deberían figurar en el documento final. Para definir el objetivo principal de este proyecto se decidió basarnos en la tasa actual de BMR adquiridas en UCI respecto al total (Figura 3) si bien se consideró que se han aumentado los MMR que van a ser objeto de seguimiento lo que justifica que, aunque hayamos alcanzado una tasa de BMR (porcentaje de BMR adquiridos en UCI respecto al total) del 33% en 2024, se sitúe el objetivo principal en estar por debajo del 40%.

OBJETIVOS DEL PROYECTO

Objetivo principal

Mantener por debajo del 40% el porcentaje de MMR adquiridos en la UCI respecto al total de MMR identificados.

Objetivos secundarios

1. Mantener por debajo del 40% el porcentaje de pacientes que adquieren un MMR durante su estancia en la UCI respecto al total de pacientes con colonización o infección por MMR.
2. Reducir anualmente un 2% el número de infecciones por MMR adquiridos en las UCI españolas (tras 48 horas de ingreso).
3. Reducir anualmente un 2% la mortalidad cruda en UCI de los pacientes con bacteriemia por MMR que se adquieren en las UCI españolas (tras 48 horas de ingreso).
4. Conocer el mapa de MMR en las UCI españolas de forma dinámica de tal modo que permita valorar su evolución temporal.
5. Homogeneizar las prácticas de vigilancia y control de MMR en las Unidades de Cuidados Intensivos españolas.
6. Reforzar el enfoque de seguridad del paciente como eje transversal del proyecto, incorporando la evaluación de la cultura de seguridad, la revisión periódica de intervenciones de alto impacto (como las medidas de aislamiento) y la consideración de la experiencia de los pacientes y sus familiares.
7. Potenciar la red de las UCI, a través de las distintas CCAA, que apliquen prácticas seguras de efectividad demostrada.

RECOMENDACIONES

**R
E
C
O
M
E
N
D
A
C
I
O
N
E
S**



POLÍTICA ANTIBIÓTICA



Se debe implementar un **Programa de Optimización del Uso de Antibióticos (PROA)** estructurado en todas las UCI, integrado en el PROA del hospital, liderado por un intensivista experto en infecciones y compuesto por un equipo colaborativo y multidisciplinario.

Es **muy importante** mantener una **comunicación estrecha** entre microbiología y UCI para una interpretación de los resultados, especialmente en caso de MMR, y el ajuste inmediato del esquema antibiótico.



Se recomienda **iniciar cobertura antibiótica frente a MMR** en pacientes con criterios de sepsis y factores de riesgo para MMR, siempre en base a la epidemiología local

Si existe **colonización por un MMR**, este microorganismo **deberá quedar cubierto en la antibioterapia empírica**.



Se recomienda realizar **desescalada antibiótica** en cuanto se **obtan resultados microbiológicos**, como estrategia para disminuir la incidencia de MMR.



Se recomienda **implementar herramientas de diagnóstico microbiológico rápido**, en las primeras 24 horas y en **muestras clínicas de calidad**, siempre que estén disponibles en el centro, con el objeto de **identificar el agente causal y su perfil de resistencia**, y de esta manera **optimizar el tratamiento antimicrobiano lo antes posible**.



IDENTIFICACIÓN PRECOZ DE PACIENTES EN RIESGO DE MMR



Se deben realizar **cultivos de vigilancia a todos los pacientes al ingreso en UCI y semanalmente de seguimiento**.

Se recomienda realizar **triple frotis: nasal, faríngeo y rectal**.

En caso de **querer descartar colonización por Candida sp multirresistente** añadir frotis axilar y/o inguinal.



Se recomienda instaurar **precauciones de contacto preventivo** en **pacientes con factores de riesgo de MMR**, las cuales se deberán retirar cuando se reciba el resultado negativo de las pruebas microbiológicas de los estudios de vigilancia.



En el contexto de brotes, se recomienda **emplear las técnicas moleculares de diagnóstico rápido (PCR multiplex)**, siempre que estén disponibles en el centro, **complementando con cultivos convencionales de colonización**.



Se recomienda **instaurar medidas de precauciones de contacto** en todos los **pacientes colonizados o infectados por los MMR**.



Se recomienda **instaurar medidas de precauciones de contacto** en todos los **pacientes colonizados o infectados por Stenotrophomonas maltophilia resistentes a cotrimoxazol y levofloxacino**.



No se establece una recomendación sobre si se deben instaurar en la Unidad de Cuidados Intensivos precauciones de contacto en pacientes con colonización/infección por *Escherichia coli* productor de BLEE.



EVITAR LA TRANSMISIÓN CRUZADA



Se recomienda **controlar el cumplimiento de las medidas de precaución estándar y de las medidas de precaución específicas basadas en las distintas formas de transmisión de microorganismos**.



Las Unidades deben **disponer de una ficha/documento de limpieza del material clínico y de los aparatos de exploración existentes en la UCI**, que sean de **uso común en las pacientes ingresadas**.



Las Unidades deben disponer de un **protocolo específico y actualizado de limpieza diaria y terminal de las habitaciones ocupadas por pacientes con MMR**.



En **situación de epidemia o brote**, se recomienda **adecuar e incrementar la frecuencia de la limpieza en las áreas de trabajo con los pacientes**, así como en las superficies de contacto cercanas a los mismos.



En la **higiene diaria de los pacientes colonizados o infectados por MMR**, se recomienda incluir **productos que contengan clorhexidina**.



IDENTIFICACIÓN PRECOZ DE RESERVORIOS EN UCI Y ACTUACIÓN ANTE BROTES.



Las **medidas de control aplicadas en los brotes** deben **diseñarse** por un **equipo multidisciplinario** en el marco de una **intervención coordinada integral**, adaptadas al tipo de población y a las **características epidemiológicas del microorganismo causante del brote**, la estructura y recursos disponibles.



No se justifica la **realización rutinaria de búsqueda de reservorios**, a excepción de:

- Situación de Brote
- Monitorización de intervenciones realizadas principalmente en aquellas relacionadas con el proceso de desinfección



Se recomienda **realizar estudio de reservorios en grifos y sifones** en brotes de BGN multirresistentes.

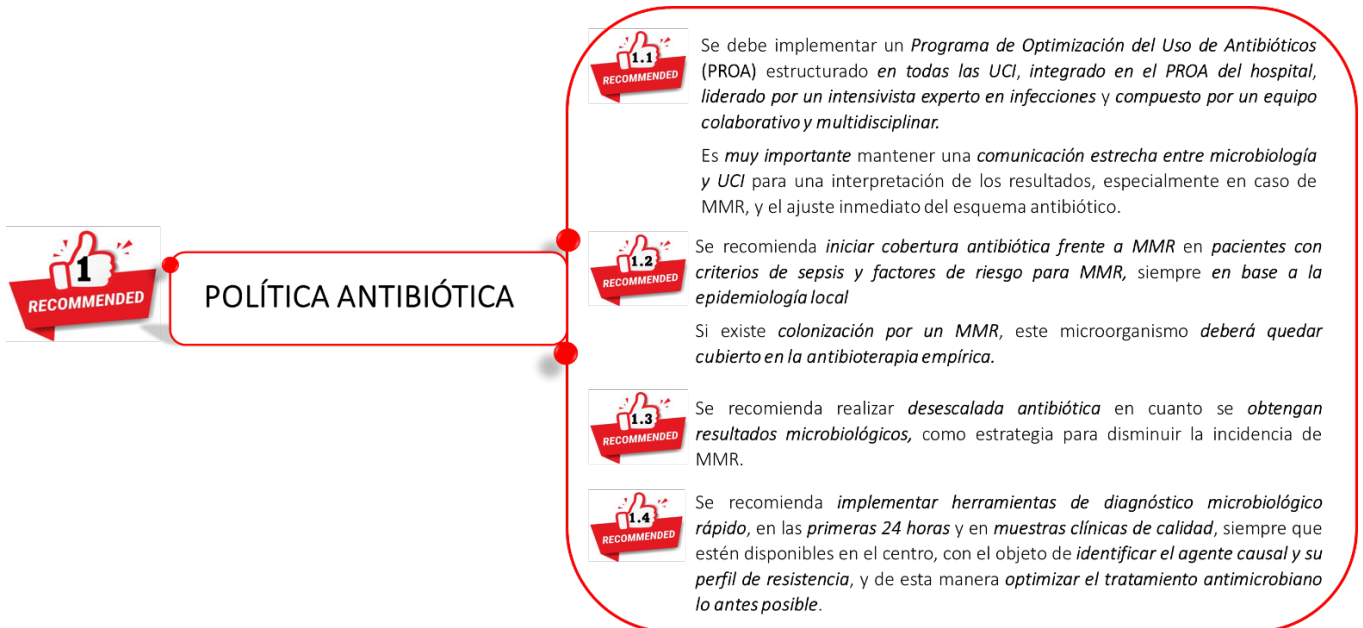


Se recomienda hacer un **uso racional del agua en las UCI** y **establecer medidas para minimizar la transmisión cruzada de microorganismos de lavabos y/o desagües a pacientes**.



No se recomienda hacer **cribado sistemático al personal sanitario sano**, excepto en situaciones excepcionales definidas por la Comisión de Infecciones de cada centro.

1. POLÍTICA DE ANTIBIÓTICOS



1.1. Se debe implementar un Programa de Optimización del Uso de Antibióticos (PROA) estructurado en todas las UCI, integrado en el PROA del hospital, liderado por un intensivista experto en infecciones y compuesto por un equipo colaborativo y multidisciplinar. Es muy importante mantener una comunicación estrecha entre microbiología y UCI para una interpretación de los resultados, especialmente en caso de MMR, y el ajuste inmediato del esquema antibiótico.

Los programas PROA son programas transversales de calidad asistencial institucionalizados desde 2022 con un sistema de evaluación de la calidad que integra las normas de certificación y una herramienta de certificación (CertificaPROA). Su filosofía es que exista un único equipo PROA hospitalario, que adapte sus intervenciones a las características de cada área asistencial. La prescripción de antibióticos en UCI es una tarea compleja que requiere un conocimiento profundo y amplio. Existen cambios fisiopatológicos asociados con la enfermedad aguda grave como son la fuga capilar, el tercer espacio, el aumento del volumen de distribución o el deterioro de la función renal o hepática que afectan la farmacocinética y la farmacodinamia de los antimicrobianos. Basándose en estas peculiaridades, un documento de consenso firmado por 5 sociedades científicas entre las que se encuentra SEMICYUC, SEIMC y

SEMPSPGS, recomienda que los PROA en cuidados intensivos deben ser dirigido por un intensivista experto en enfermedades infecciosas e implementado por un equipo colaborativo y multidisciplinario. Además, este documento claramente establece que el PROA en UCI debe estar sustentarse en información microbiológica en tiempo real y el apoyo de los microbiólogos clínicos¹⁹.

En España, dos estudios publicados han demostrado el impacto de un PROA de composición multidisciplinar realizado en UCI y liderado por médicos intensivistas. El primero demuestra que este programa logró una reducción significativa del uso de antimicrobianos en UCI sin afectar a la mortalidad, aunque tampoco se redujo el aislamiento de BMR²⁰. En otro estudio que comparó dos periodos (2007 a 2010 vs 2011 a 2015) se logró una reducción significativa del número de pacientes que recibieron uno o más antibióticos, del uso de antibióticos (evaluado por dosis definida día y por días de tratamiento) así como un ahorro cercano al millón de euros desde su implantación. Es importante señalar que la mortalidad global no se vio afectada, pero se redujeron significativamente las infecciones asociadas a la asistencia sanitaria (IAAS) ocasionadas por BMR que pasaron de afectar al 15,8% y 32,4% de los pacientes en 2007 y 2008 al 2,8% y 3,3% de los pacientes en 2014 y 2015²¹.

Igualmente, un estudio italiano demostró que la implementación de un PROA en dos UCI de un hospital universitario se asoció con una reducción significativa en el consumo de antibióticos y en la incidencia de bacteriemias debidas a BGN-MR²². Recientemente, un metaanálisis con 55 estudios que han evaluado siete diferentes estrategias de mejora de la prescripción antibiótica en UCI concluyó que globalmente se observaba una reducción significativa del uso de antimicrobianos sin cambios en la mortalidad u otros objetivos de seguridad analizados.²³

1.2. Se recomienda iniciar cobertura antibiótica frente a MMR en pacientes con criterios de sepsis y factores de riesgo para MMR, siempre en base a la epidemiología local (Tabla 1). Si existe colonización por un MMR, este microorganismo deberá quedar cubierto en la antibioterapia empírica.

En infecciones graves, el tratamiento empírico óptimo debe ofrecer un espectro que cubra los microorganismos más probables, un buen perfil de seguridad y una adecuada penetración en el foco de infección. Todas estas características son especialmente esenciales en focos de alto inóculo, presencia de biopelículas y en pacientes en shock séptico. El tratamiento antibiótico empírico adecuado se asocia con una reducción en la mortalidad en los pacientes con sepsis y shock séptico^{24,25}. Esto se ha demostrado también en los casos en que la infección está originada por un MMR^{26,27}. La mayoría de las veces, los nuevos antibióticos activos especialmente frente a BGN-MR son utilizados en tratamiento dirigido y no en la terapia empírica. No obstante, un reciente estudio ha mostrado el impacto negativo de retrasar el inicio de estos nuevos antimicrobianos en infecciones por *Enterobacteriaceae* o *P. aeruginosa*²⁸. En cuanto a la elección de los antibióticos a emplear en el tratamiento empírico para que este sea adecuado, la dificultad radica en identificar qué pacientes pueden sufrir una infección causada por un MMR y así utilizar antibióticos activos frente a dicho patógeno. Para ello, el clínico tiene cuatro posibles herramientas: la presencia de factores de riesgo para infección por un MMR, el conocimiento del estado de portador o colonización del paciente, las técnicas microbiológicas de diagnóstico rápido y algoritmos basados en la inteligencia artificial.

Numerosas investigaciones han intentado identificar los factores de riesgo para infección por MMR. La mayoría de ellos se han centrado en analizar un determinado microorganismo y sin duda su utilidad viene influenciada por la ecología local¹. Como puede verse en la Tabla 1, estos factores son muy inespecíficos (excepto la colonización previa) por lo que hoy en día solo deberían

tenerse en consideración en caso de desconocer el estado de colonización del paciente y no disponer de técnicas de diagnóstico microbiológico rápido.

Está bien establecida la relación existente entre colonización del tracto digestivo por BGN-MR y el posterior desarrollo de IAAS por dicho patógeno, especialmente neumonías o bacteriemias. Esto ha sido demostrado para *A. baumannii*^{29,30,31,32,33} y para *Enterobacteriaceae* productores de BLEE^{34,35,36,37}, *Enterobacteriaceae* productores de AmpC³⁸ y *Enterobacteriaceae* productores de diversos tipos de carbapenemasas^{39,40,41,42}. En el caso de los Gram positivos, también está demostrada la asociación entre colonización rectal por ERV y el desarrollo posterior de bacteriemias^{42,43}. En el caso de SARM, también está establecido que la colonización nasal habitualmente precede a la infección por dicho MMR^{44,45}. Esta asociación entre colonización por MMR y posterior infección ha sido también demostrada también en diversos tipos de enfermos críticos como los politraumatizados⁴⁶ o pacientes con ECMO⁴⁷.

Tabla 1. Listado de verificación al ingreso en UCI. Factores de riesgo de MMR.

CONDICIÓN	SI	NO
Colonización o infección conocida por MMR	!	!
Ingreso prolongado (≥ 7 días en UCI o ≥ 20 días hospitalización) en los últimos 3 meses	!	
Tratamiento antibiótico ≥ 7 días en el mes previo (especialmente carbapenémicos, cefalosporinas de 3 ^a -4 ^a generación, quinolonas y aminoglucósidos)	!	!
Institucionalización (prisión, centros sociosanitarios, residencias de ancianos, etc.)	!	
Enfermedades crónicas de alto riesgo* y/o inmunosupresión**	!	!

Leyenda: *Insuficiencia renal crónica en diálisis, EPOC grave.

** Pacientes con cáncer activo bajo quimioterapia o inmunoterapia. Pacientes con trasplante de progenitores hematopoyéticos o de órgano sólido. Pacientes con VIH/SIDA con recuento bajo de CD4 o carga viral elevada. Pacientes con enfermedades autoinmunes bajo tratamiento con inmunosupresores o corticoides prolongados (≥20 mg/día de prednisona o equivalente).

1.3. Se recomienda realizar desescalada antibiótica en cuanto se obtengan resultados microbiológicos, como estrategia para disminuir la incidencia de MMR.

Diversos estudios observacionales concluyen que la desescalada antibiótica es segura cuando se realiza en pacientes críticos que presentan sepsis y shock séptico. Además, en algunos de estos estudios, tras ajustar por variables de confusión, el desescalamiento se asocia a una reducción de mortalidad en el análisis multivariante⁴⁸. En 262 pacientes con infecciones por MMR, en los 165 pacientes en los que se consideró que la desescalada era factible solo se aplicó en 60 (22,9%). La desescalada en comparación con la no desescalada se asoció con una menor mortalidad cruda a los 28 días (13,3% versus 36,7%, OR 0,27, IC del 95% 0,11-0,66, $p = 0,006$) y el análisis de regresión multivariante de Cox reveló que la desescalada fue un factor significativo para la supervivencia a los 28 días (HR: 0,31; IC del 95 %: 0,14-0,70; $p = 0,005$) confirmando que esta estrategia puede realizarse de forma segura cuando el causante es un MMR⁴⁹. Una revisión sistemática que incluyó 12 estudios observacionales y dos ensayos clínicos ha corroborado que la desescalada del tratamiento antibiótico empírico de amplio espectro es segura en el paciente crítico⁵⁰. A similares conclusiones llegó un metaanálisis de 9 estudios con un total de 1.873 pacientes⁵¹. Por otro lado, un metaanálisis de 9 estudios observacionales en el paciente crítico también demostró que en pacientes con candidiasis invasiva el desescalamiento de una equinocandina a un azol es seguro sin modificarse la mortalidad a los 30 días⁵².

El desescalamiento como estrategia para reducir la incidencia de MMR ha sido evaluado fundamentalmente en dos estudios. En el estudio multicéntrico DIANA, la aparición de una nueva infección motivada por un MMR entre los días 2 y 28, fue del 11,9% en caso de no modificación del tratamiento y del 7,5% en caso de desescalamiento, lo cual no alcanzó significancia estadística, pero si mostró una fuerte tendencia ($p=0,06$)⁵³.

Más recientemente, en un estudio retrospectivo de pacientes con sepsis que recibieran al menos 3 días de tratamiento con β -lactámicos, en 644 de 7.742

pacientes (8,3%) se aisló un BGN con una nueva resistencia a un antibiótico. La tasa de incidencia más baja se observó en el grupo desescalado: 1,42 (IC del 95%: 1,16-1,68) por 1.000 días-paciente. Se observaron reducciones estadísticamente significativas en el desarrollo de nuevas resistencias a BGN con la desescalada de β -lactámicos, en comparación con la no modificación del tratamiento (HR: 0,59 [IC del 95%: 0,48-0,73])⁵⁴.

- 1.4. Se recomienda implementar herramientas de diagnóstico microbiológico rápido, en las primeras 24 horas y en muestras clínicas de calidad, siempre que estén disponibles en el centro, con el objeto de identificar el agente causal y su perfil de resistencia, y de esta manera optimizar el tratamiento antimicrobiano lo antes posible (Aprobada en Primera Ronda de Consenso Delphi con un 87,5% de acuerdo).**

Las técnicas microbiológicas de diagnóstico rápido constituyen ya una herramienta de apoyo para la elección inicial del tratamiento antibiótico. Las pruebas microbiológicas clásicas requieren al menos de 24 a 48 horas para la identificación de microorganismos y de 48 a 72 horas para la determinación del antibiograma. Para solucionar este problema, al menos parcialmente, se han desarrollado técnicas de diagnóstico rápido (de 1,5 a 6 horas) basadas en la amplificación de ácidos nucleicos que proporcionan una identificación rápida de los microorganismos y también pueden detectar diversos genes de resistencia (por ejemplo, los que codifican BLEE o carbapenemasa)⁵⁵. Por el contrario, si el mecanismo de resistencia a los β -lactámicos, incluyendo a los carbapenemes, es otro distinto a una enzima inactivadora (sobreexpresión de bombas de expulsión, pérdida o mutación de porinas...) no se detectan por estos sistemas moleculares. Existen plataformas comerciales de reacción en cadena de la polimerasa (PCR por el término en inglés) con múltiples dianas para identificar ciertos patógenos en sangre, muestra respiratoria, heces y líquido cefalorraquídeo. Además, estas pruebas siguen siendo caras (> 100 euros por

test) y deben realizarse junto con los cultivos convencionales a los que hoy en día no pueden reemplazar⁵⁶.

La mayoría de los estudios en el ámbito del enfermo crítico se han realizado en muestras respiratorias lo que incluye esputo, aspirado traqueal o lavado bronco-alveolar. Diversos estudios observacionales han concluido que el empleo de técnicas moleculares, aumentó el rendimiento diagnóstico, con una reducción en el tiempo para la identificación microbiológica tanto en neumonía comunitaria grave como en neumonía nosocomial⁵⁷.

Un ensayo clínico examinó a 208 pacientes aleatorizados al grupo de uso de PCR (n = 100) o al grupo control de microbiología convencional (n = 108). La duración del tratamiento antibiótico inadecuado se redujo en 36 h (IC del 95%: 19,5-57,7) y fue significativamente menor en el grupo de PCR que en el grupo control (47,1 h [34,7-59,5] frente a 85,7 h [78,8-95,6]; $p < 0,0001$). No se observaron diferencias en la mortalidad a los 30 días⁵⁸. En un ensayo clínico pragmático con 200 pacientes (100 aleatorizados a diagnóstico con PCR multiplex y 100 pacientes al grupo control), la mediana del tiempo hasta los resultados fue de 1,7 [1,6-1,9] horas para el grupo de estudio y de 66,7 [56,7-88,5] horas para el control (diferencia de -65,0 horas; IC del 95%: -68,0 a -62,0; $p < 0,0001$). El tiempo hasta la terapia orientada a los resultados fue de 2,3 [1,8-7,2] horas en el grupo de estudio y de 46,1 [23,0-51,5] horas en el grupo control (diferencia de -43,8 horas, IC del 95%: -48,9 a -38,6; $p < 0,0001$). No se observaron diferencias significativas en la duración del tratamiento con antibióticos ni en la mortalidad entre ambos grupos⁵⁹.

2. IDENTIFICACIÓN PRECOZ DE PACIENTES EN RIESGO DE MMR



IDENTIFICACIÓN PRECOZ DE PACIENTES EN RIESGO DE MMR



Se deben realizar *cultivos de vigilancia a todos los pacientes al ingreso en UCI y semanalmente de seguimiento.*

Se recomienda realizar *triple frotis: nasal, faríngeo y rectal.*

En caso de *querer descartar colonización por Candida sp multirresistente* añadir *frotis axilar y/o inguinal.*



Se recomienda instaurar *precauciones de contacto preventivo* en *pacientes con factores de riesgo de MMR*, las cuales se deberán retirar cuando se reciba el resultado negativo de las pruebas microbiológicas de los estudios de vigilancia.



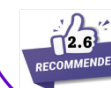
En el contexto de *brotes*, se recomienda *emplear las técnicas moleculares de diagnóstico rápido* (PCR multiplex), siempre que estén disponibles en el centro, *complementando con cultivos convencionales de colonización.*



Se recomienda *instaurar medidas de precauciones de contacto* en todos los *pacientes colonizados o infectados por los MMR.*



Se recomienda *instaurar medidas de precauciones de contacto* en todos los *pacientes colonizados o infectados por Stenotrophomonas maltophilia resistentes a cotrimoxazol y levofloxacino.*



No se establece una recomendación sobre si se deben instaurar en la Unidad de Cuidados Intensivos *precauciones de contacto* en *pacientes con colonización/infección por Escherichia coli* productor de BLEE.

2.1. Se deben realizar cultivos de vigilancia a todos los pacientes al ingreso en UCI y semanalmente de seguimiento. Se recomienda realizar triple frotis (nasal, faríngeo y rectal). En caso de querer descartar colonización por Candida sp multirresistente se deben añadir frotis axilar y/o inguinal.

La colonización bacteriana se refiere a la presencia de bacterias viables en la orofaringe, el sistema respiratorio, el tracto digestivo o la piel sin signos de infección. La colonización por MMR es el factor de riesgo más sólido y validado en la literatura para el desarrollo de IAAS. Datos epidemiológicos confirman la importancia del tracto digestivo como el reservorio más importante de BGN-MR y ERV. Numerosos estudios destacan que la colonización rectal por *Enterobacterales*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii* y *Enterococcus* sp se asocian a un mayor riesgo de infecciones posteriores por estos patógeno^{26-39,60,61}.

Un metaanálisis que combinó los datos de 24 estudios que investigaron la incidencia y los factores de riesgo de infección posterior por EPC en portadores rectales de EPC concluyó que la incidencia acumulada de infección posterior por EPC fue del 20,6% (IC del 95%: 15,9-25,8) con amplias variaciones en las áreas geográficas estudiadas; siendo mayor en América seguida de Europa y Asia (19,8%, IC del 95%: 12,7-27,9)⁶².

Otro metaanálisis se llevó a cabo con 44 estudios: 26 sobre BGN-MR (en 7 se analizaron la aparición de bacteriemia y en el resto de cualquier infección), 14 sobre ERV (en 7 se analizaron la aparición de bacteriemia y en el resto de cualquier infección) y cuatro sobre ambos tipos de bacteria (en 3 se analizaron la aparición de bacteriemia y en el resto de cualquier infección). La incidencia acumulada de infección fue del 14% (IC del 95%: 10-18; $p < 0,0001$) con una mediana de seguimiento de 30 días para BGN-MR (845 casos de infección en 9.034 pacientes colonizados) y del 8 % (5-13; $p < 0,0001$) a los 30 días para ERV (229 casos de infección en 4.747 pacientes colonizados). La densidad de incidencia y la incidencia acumulada de infecciones fue más alta para los BGN resistentes a carbapenémicos que para los *Enterobacteriaceae* productores de BLEE⁶³.

Una revisión sistemática de diez estudios estableció un riesgo general del 16,5 % de infección por EPC entre los pacientes ya colonizados por EPC, siendo el pulmón el principal foco de infección, identificado hasta en el 50% de los pacientes⁶⁴.

En el caso de *P. aeruginosa*, Harris et al⁶⁵, analizaron 1.840 pacientes de los cuales 213 (11,6%) presentaron colonización por *P. aeruginosa* al ingreso en la UCI. El 19,2% de los pacientes colonizados presentaron un cultivo clínico posterior positivo para *P. aeruginosa* durante su estancia en UCI y el 28,2% presentaron un cultivo con significado clínico posterior positivo para *P. aeruginosa* durante la hospitalización (tanto en la UCI como en planta). Por el contrario, de los 1.627 pacientes sin colonización al ingreso, solo el 4,2% presentaron un cultivo clínico positivo para *P. aeruginosa* durante la hospitalización actual. Los pacientes con colonización por *P. aeruginosa* tuvieron casi 7 veces mayor probabilidad de presentar un cultivo clínico positivo que los

pacientes sin colonización. Latibeaudiere et al³¹ hallaron que los pacientes con cultivos positivos de frotis rectales o secreciones respiratorias tenían ocho veces más probabilidades de desarrollar infecciones por *A. baumannii* resistente a carbapenemes. Este fue el único factor de riesgo que se mantuvo significativo incluso tras ajustar por otras variables como el sexo y la ventilación mecánica.

Por último, más recientemente, en un metaanálisis en paraguas que incluyó los datos de 17 metaanálisis, la incidencia acumulada de infección tras la colonización fue del 22% para *Enterobacteriaceae* productores de BLEE y del 22% para EPC. Pocas revisiones incluyeron hallazgos de alta calidad sobre mortalidad o transmisión tras la colonización. Solo un número reducido de revisiones incluyeron hallazgos relacionados con *P. aeruginosa* multirresistente o *A. baumannii* resistente a carbapenémicos lo que no permitió sacar conclusiones respecto a estos microorganismos⁶⁶.

De igual modo, la colonización nasal por SARM es un factor de riesgo reconocido de infecciones por SARM durante la hospitalización. Así, en un metaanálisis, utilizando un modelo de efectos aleatorios, y una metarregresión con datos agrupados extraídos de 63.740 pacientes evaluables de la UCI demostró que la colonización nasal por SARM al ingreso se asocia con un aumento de más de ocho veces en el riesgo de desarrollar infecciones por SARM en la UCI⁴⁴.

Todo ello justifica la recomendación de obtener cultivos de vigilancia al ingreso en UCI y durante su estancia. De hecho, en un metaanálisis que combinó datos de 14 estudios con 37.305 pacientes, la incidencia agrupada de adquisición en tracto digestivo de una MMR durante la estancia en UCI fue del 5% (rango: 1-43%), sin diferencia entre *Enterobacteriaceae* y *P. aeruginosa*. El riesgo de adquirir un MMR se ha establecido en un 1,41% por día de estancia en UCI⁶⁷.

Los programas de vigilancia activa que incluyen cultivos al ingreso y durante la estancia en UCI, combinados con otras medidas especialmente la higiene de manos, se han demostrado eficaces en reducir la incidencia de infecciones por MMR. Así, un estudio cuasi-experimental que incluyó retrospectivamente a pacientes con infección por MMR (BGN resistentes a

carbapenemes) durante seis meses y prospectivamente con un programa de vigilancia activa (hisopados rectales al ingreso y semanales) durante los 22 meses siguientes constató una reducción significativa de las infecciones por *K. pneumoniae* resistente a carbapenémicos y *P. aeruginosa* también resistente a carbapenémicos las cuales disminuyeron de 19,6 a 8,1 infecciones por 1.000 días-pacientes ($P = 0,001$) y de 5,1 a 1,79 ($P = 0,043$), respectivamente. Por contra, las infecciones por *A. baumannii* resistente a carbapenémicos aumentaron de 5,2 a 15,3 ($p = 0,001$)⁶⁸. Un metaanálisis de 16 estudios ha confirmado que una estrategia de búsqueda activa de BGN resistentes a carbapenemes reduce infecciones por dichos MMR⁶⁹.

CPRA y *Candida auris* pueden ocasionar brotes e incluso ocasionar epidemias en una unidad y persistir durante años el problema. A diferencia de *Candida albicans*, que reside principalmente en el tracto gastrointestinal, *Candida parapsilosis* tiene una gran afinidad por la piel⁷⁰. Las zonas de la axila y la ingle son especialmente propicias por las condiciones de humedad y temperatura. Por ello, para identificar pacientes colonizados por *Candida* (*C. auris* o CPRA) se deben realizar frotis axilares y/o inguinales que es donde se ha demostrado se aíslan estas levaduras^{71,72}.

2.2. Se recomienda instaurar precauciones de contacto preventivo en pacientes con factores de riesgo de MMR las cuales se deberán retirar cuando se reciba el resultado negativo de las pruebas microbiológicas de los estudios de vigilancia.

En la primera versión del proyecto **RZ** se definieron los siguientes factores de riesgo para el aislamiento preventivo de pacientes al ingreso en UCI:

1. Colonización previa por BMR,
2. Ingreso hospitalario en los últimos 3 meses,
3. Antibioterapia previa,
4. Institucionalización,
5. Pacientes con enfermedades crónicas de alto riesgo (bronquiectasias o fibrosis quística).

Dos estudios han evaluado la capacidad de detección de MMR al ingreso en UCI de la tabla de factores de riesgo de RZ. Abella et al⁷³ analizó 575 pacientes al ingreso en UCI, de los cuales el 28% cumplió los criterios de aislamiento según el proyecto RZ, siendo portadores de un MMR 51 de ellos (31%). De los pacientes que no cumplían los criterios, 29 (7%) eran portadores de un MMR en el estudio de vigilancia realizado al ingreso. En el análisis multivariante, la única variable asociada de forma independiente al estado de portador fue "MRM previo", con una OR=12,14 (IC del 95%: 4,24-34,77).

El estudio de Carvalho-Brugger et al⁷⁴ es clave en la validación de las recomendaciones del Programa RZ en las UCI de España. Su objetivo principal fue evaluar la efectividad de los criterios de aislamiento preventivo en la detección de pacientes portadores de MMR al ingreso en la UCI. La sensibilidad de los criterios actuales del programa en este estudio multicéntrico fue del 66% y la especificidad alcanzó el 79 %. El 31,8% de los casos de BMR se detectaron en pacientes sin factores de riesgo definidos por el programa, lo que sugiere que algunos portadores no están siendo identificados con los criterios actuales. En este estudio, los factores de riesgo asociados a colonización al ingreso en UCI por MMR fueron: Inmunodepresión (estos pacientes presentaban un riesgo significativamente mayor de colonización con una OR de 1,45), la antibioterapia en el momento del ingreso en UCI que se asocia con un mayor riesgo con una OR de 1,82 y el sexo masculino con una OR: 1,52. Por el contrario, y paradójicamente, la inmunosupresión ha sido identificada como un factor protector de adquisición de MMR durante la estancia en UCI⁷⁵, probablemente por la instauración de aislamiento protector estricto en estos pacientes.

El uso de antibioterapia previa ha sido identificado como factor de riesgo por otros estudios tales como el estudio realizado por Grohs et al⁷⁶ que incluyó datos de 2.396 pacientes, 364 (15,2%) presentaron al menos un aislamiento de BMR, incluidos 29 portadores de BGN productores de carbapenemasas (1,2%), 13 portadores de ERV (0,5%) y 338 portadores de *Enterobacteriaceae* BLEE (14%). Otros estudios han demostrado asociación entre antibioterapia previa y la duración de la hospitalización con hallar colonización por MMR al ingreso en

UCI^{77,78,79}. Un metaanálisis demostró que los pacientes que han recibido previamente antibióticos o que lo reciben al ingreso y si han estado previamente hospitalizados más de una semana en UCI o más de tres semanas en la planta tienen un mayor riesgo de ser portador de una EPC⁸⁰.

Según todo lo indicado, la colonización conocida por MMR debe constituir *per se* una indicación de instaurar precauciones de contacto.

Por todo ello, se considera paciente en riesgo a todo aquel que presenta al ingreso en UCI al menos una de las condiciones que se recogen en la Tabla 1 (Listado de verificación al ingreso en UCI).

2.3. En el contexto de brotes, se recomienda emplear las técnicas moleculares de diagnóstico rápido (PCR multiplex), siempre que estén disponibles en el centro, complementando a los cultivos convencionales de colonización.

En UCI, como hemos visto, es crucial realizar pruebas de detección de posibles portadores de MMR en los pacientes al ingreso. En vigilancia rutinaria, los cultivos cromogénicos selectivos que requieren al menos 48 horas suelen ser suficientes para identificar colonización y guiar las medidas preventivas y tienen un coste-beneficio óptimo. Sin embargo, es razonable explorar programas de vigilancia molecular en escenarios de alta prevalencia de MMR como medida proactiva. En este escenario, ha surgido como alternativa la posibilidad de emplear en el cribado una prueba molecular de PCR rápida de múltiples dianas.

Xpert Carba-R[®] es una prueba de diagnóstico “*in vitro*” cualitativa que detecta microorganismos que poseen genes de carbapenemasas y diferencia entre las 5 familias de carbapenemasas más prevalentes: *blaKPC*, *blaNDM*, *blaVIM*, *blaOXA-48*, and *blaIMP-1*. Un estudio internacional realizado en 4 hospitales (uno de ellos español), concluyó que la sensibilidad, la especificidad y los VPP y VPN del Xpert Carba-R[®], comparados con los del cultivo de referencia y los resultados de la secuenciación, fueron del 96,6% (IC del 95% de 92,2% a 98,9%), 98,6% (IC del 95%, de 97,1% a 99,4%), 95,3% y 99,0%, respectivamente confirmando que Xpert Carba-R[®] puede considerarse una

prueba precisa y rápida para identificar la colonización rectal por microorganismos productores de carbapenemasas⁸¹. Un metaanálisis que incluyó 13 estudios que determinaban la presencia de carbapenemasas en frotis rectal empleando diversos ensayos, halló una sensibilidad elevada de 0,95 (IC: 0,902-0,989) y una excelente especificidad de 0,994 (IC: 0,965-1), estimada mediante inferencia estadística bayesiana⁸².

Es reducido el número de estudios que han evaluado Xpert Carba-R[®] al ingreso en UCI. Así, Ko et al⁸³ en 408 muestras rectales consecutivas, la prevalencia de portadores de un microorganismo productor de carbapenemasa fue del 7,4 % según el ensayo Carba-R y del 3,7 % según el cultivo rectal. La sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo (VPP) y el valor predictivo negativo (VPN) del ensayo Carba-R fueron del 100,0% (IC del 95%, 78,2-100,0), 96,7% (94,4-98,2), 53,6% (40,4-66,4) y 100,0% (99,0-100,0), respectivamente. Curu et al⁸⁴ en un total de 921 muestras rectales (solo el 21% de ellas eran de pacientes de UCI), mostró que la sensibilidad, la especificidad, los valores predictivos positivos/negativos y la precisión del ensayo Xpert Carba-R[™] fueron: 94 % (86,7-98,0), 98,6% (97,5-99,3), 86,8% (78,1-93,0), 99,4% (98,6-99,8) y 98,2 % (97,3-99,1), respectivamente.

En nuestro país, se realizó un estudio observacional con 1.234 pacientes ingresados en UCI, de los cuales 217 cumplieron los criterios de aislamiento y se sometieron a pruebas de PCR y cultivo. Como método molecular se empleó RealCycler Rezero-U/G, Progenie molecular[®] que permite la identificación por PCR en tiempo real directamente a partir de muestras de ADN de *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *Stenotrophomonas maltophilia*, y la detección de los genes *blaCTX-M*, *blaIMP*, *blaVIM*, *blaNDM*, *blaKPC* y *blaOXA-48*. Los resultados mostraron una tasa de positividad del 17,5% en el cribado. La prueba de PCR mostró precisión del 98,6% con un alto VPN del 99,4%. El área bajo la curva fue de 0,98, lo que indica una alta fiabilidad. Destacar que los resultados de la PCR estuvieron disponibles 44,5 horas antes que los del cultivo⁸⁵.

También existen pruebas moleculares rápidas para la detección de ERV. Xpert[®] vanA/ vanB es una PCR que detecta los genes *vanA* y *vanB* que codifican la resistencia a vancomicina. En un estudio que analizó 1.110 frotis rectales, la

precisión diagnóstica para el gen *vanA* fue alta, con una sensibilidad del 87,1%, una especificidad del 99,7% y VPP y VPN del 98,0% y el 97,7%, respectivamente. La PCR para el gen *vanB* presentó una especificidad menor, del 77,6%, con un valor predictivo positivo del 0,4%. En 1.067 (96,1%) muestras, los resultados de la PCR se informaron en un plazo de 1 día, mientras que la mediana del tiempo de respuesta del cultivo fue de 3 días⁸⁶. Este resultado, de la peor exactitud en la detección de *vanB*, fue confirmado en otro estudio de 114 muestras en el que el rendimiento de *vanA* fue bueno, con una sensibilidad del 100 % (IC 95%, 51-100%), una especificidad del 92,59% (IC 95%, 76,6-98,7) y un VPN del 100 % (IC 95%, 86,8-100). En el caso del gen *vanB*, sin embargo, la precisión y la especificidad fueron bajas (61,3%) debido a una alta tasa de falsos positivos⁸⁷.

Otros estudios han evaluado el impacto de un diagnóstico molecular rápido de SARM en frotis nasal al ingreso en UCI concluyendo que mejora la sensibilidad diagnóstica con una reducción muy importante en el tiempo de respuesta⁸⁸. Sin embargo, un ensayo clínico que incluyó 10.017 pacientes; 4.978 en el grupo de cultivo convencional y 5.039 en el grupo de técnica rápida basada en PCR no pudo demostrar una reducción hospitalaria de la adquisición de SARM⁸⁹.

Por ello, dado que los brotes implican una amenaza inmediata, la rapidez de las técnicas moleculares son cruciales. Este documento multidisciplinar recomienda que se realicen las técnicas moleculares de diagnóstico rápido (PCR multiplex) en situación de brotes complementado con los cultivos convencionales de colonización.

2.4. Se recomienda instaurar medidas de precauciones de contacto en todos los pacientes colonizados o infectados por los MMR que se muestran en la tabla 2.

En esta nueva versión, se mantiene el listado de MMR en los que deben ser instauradas precauciones de contacto según la primera versión de RZ pero con algunos cambios. (Tabla 2)

Tabla 2. MMR en los que se debe instaurar precauciones de contacto en todos los pacientes colonizados o infectados.

BACTERIA	MARCADOR DE RESISTENCIA	BÚSQUEDA EN CULTIVOS DE VIGILANCIA
Bacterias Gram positivas		
<i>Staphylococcus aureus</i>	• Resistencia a meticilina (SARM)	Rutina
<i>Enterococos</i>	• Resistencia a vancomicina (ERV)	Rutina
Bacterias Gram negativas		
<i>Enterobacteriales</i>	• Resistencia a cefalosporinas de 3ª generación productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) • Resistencia a carbapenémicos /Productoras de carbapenemasas	Rutina
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	• Cepas “ <i>Difíciles de tratar</i> ” y Panresistentes • Productoras de carbapenemasas	Rutina
<i>Acinetobacter baumannii</i>	• Resistencia a carbapenémicos	Rutina
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	• Resistencia a levofloxacino y cotrimoxazol	No incluido en los cultivos de vigilancia. Aplicación en caso de aislamiento en los cultivos clínicos. Incluir en los cultivos de vigilancia en situación de brote.
Hongos		
<i>Candida parapsilosis</i>	• Resistencia a azoles	En situación de brote
<i>Candida auris</i>	• Resistencia intrínseca	En situación de brote

En el documento de 2014, *P. aeruginosa* no se estratificaba de acuerdo con el grado de MR y se consideraban como MR aquellas con resistencia a tres o más familias que incluían: carbapenémicos, cefalosporinas, piperacilina-tazobactam, fluoroquinolonas, aminoglucosidos y colistina de acuerdo con la clasificación de Magiorakos et al⁹⁰. Posteriormente, con la aparición de nuevos β -lactámicos se consideró que esta definición queda insuficiente apareciendo el término de *P. aeruginosa* “**difícil de tratar**” que se define como aquella que es resistente a todos los antibióticos antipseudomonales clásicos: piperacilina-tazobactam, ceftazidima, cefepima, aztreonam, meropenem, imipenem-cilastatina, ciprofloxacino y levofloxacino⁹¹, que es la definición que se adopta en el presente documento. Se denomina *P. aeruginosa* **panresistente** a aquella que es resistente a todos los antimicrobianos. Las cepas categorizadas por EUCAST como “sensible con exposición incrementada” se consideran sensibles⁹².

En la primera versión del proyecto RZ no se incluía *S. maltophilia* entre los microorganismos a considerar en los cultivos de vigilancia ni se recomendaba instaurar precauciones de contacto en caso de aislamiento en muestra clínica.

Este es un tema no resuelto, que genera controversia en las Unidades y que tampoco se halla respuesta al buscar en las guías internacionales^{93,94}.

Por ello, se decidió someter este tema al consenso de los expertos mediante el método Delphi. En el mismo, se acordó no incluir *S. maltophilia* de forma rutinaria en los cultivos de vigilancia. La capacidad de *S. maltophilia* de producir brotes por transmisión cruzada ha sido tradicionalmente cuestionada. Sin embargo, recientes estudios han descrito la existencia de brotes por *S. maltophilia* documentado por métodos moleculares^{95,96,97}. Una reciente revisión recopila todos los brotes publicados originados por *S. maltophilia*, la mayoría de ellos en pacientes de neonatología y UCI pediátricas⁹⁸. Un estudio español sobre las precauciones de contacto en UCI que incluyó 15 pacientes colonizados-infectados por *S. maltophilia* no documentó ningún nuevo caso por este BGN durante el tiempo de seguimiento⁹⁹. Las razones que pueden explicar la elección de los expertos de no recomendar el aislamiento de todos los pacientes con aislamiento o infección por *S. maltophilia* pueden resumirse en los siguientes puntos: 1) reducido número de brotes descritos, 2) los tratamientos habituales (cotrimoxazol y levofloxacino) siguen siendo activos en un elevado porcentaje de aislados y 3) las repercusiones negativas que para los pacientes tiene la instauración del aislamiento de contacto. Una situación diferente sería el seguimiento específico de *S. maltophilia* resistente a levofloxacino y cotrimoxazol en el que, según se ha decidido en el consenso Delphi deberían instaurarse precauciones de contacto.

Como se ha comentado antes, CPRA y *C. auris* son causa de brotes y endemias^{70,71,72}. *C. auris* rápidamente contamina las superficies cercanas a un paciente colonizado por esta levadura¹⁰⁰. Por ello, se añaden estas levaduras a los MMR en los que hay que instaurar precauciones de contacto en todos los pacientes colonizados o infectados. No obstante, la búsqueda al ingreso y durante la estancia no se considera necesario que se realice en todas las Unidades y si en aquellas en las que exista un brote o situación de endemia.

El mantenimiento de estas precauciones generalmente supera la estancia de los pacientes en la UCI. No obstante, a veces se generan dudas en las Unidades, en pacientes de larga estancia, si pueden retirarse las precauciones

sobre todo conscientes de los efectos negativos que esta medida ocasiona en los pacientes¹⁰¹. En la literatura revisada no hay estudios clínicos que hayan comparado diferentes periodos de aislamientos en pacientes con MMR y las guías actuales recomiendan mantener los aislamientos en base al hecho demostrado que la colonización por MMR permanece por meses^{102,103}. La duración de los aislamientos de MMR incluidos en este documento, según resultado del Consenso Delphi (tercera Ronda), puede consultarse en la Tabla 3.

Resaltar que, como se especifica en el pie de la Tabla 3, la recogida de muestras se realiza cuando el paciente no está bajo tratamiento antimicrobiano sensible al microorganismo a estudiar, el inicio de la recogida de muestras debe empezar como mínimo a las 48 horas de haber finalizado el tratamiento antimicrobiano en caso de infección y que deben transcurrir 48-72 horas entre las tomas de las muestras.

Tabla 3. Duración recomendada de las medidas de precaución de contacto.

BACTERIA	RESULTADO DEL DELPHI	RECOMENDACIÓN
Bacterias Gram positivas		
<i>Staphylococcus aureus</i> resistente a meticilina	No acuerdo del grupo si retirarlo tras 2 o 3 cultivos negativos	Se recomienda 3 cultivos negativos
<i>Enterococcus</i> resistente a vancomicina	Acuerdo de requerir 3 cultivos negativos	Se recomienda 3 cultivos negativos
Bacterias Gram negativas		
<i>Enterobacterales</i> productores de BLEE	No acuerdo del grupo si retirarlo tras 2 o 3 cultivos negativos	Se recomienda 3 cultivos negativos
<i>Enterobacterales</i> productores de carbapenemasas	No acuerdo del grupo si retirarlo tras 3 cultivos negativos o NO retirar durante hospitalización.	Se recomienda mantener toda la hospitalización
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> difíciles de tratar	No acuerdo del grupo si retirarlo tras 3 cultivos negativos o NO retirar durante hospitalización.	Se recomienda mantener toda la hospitalización
<i>Acinetobacter baumannii</i> resistente a carbapenemes	No acuerdo del grupo si retirarlo tras 3 cultivos negativos o NO retirar durante hospitalización.	Se recomienda mantener toda la hospitalización
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> resistente a TMP/SMX y levofloxacino	No acuerdo del grupo si retirarlo tras 2 o 3 cultivos negativos	Se recomienda 3 cultivos negativos
Hongos		
<i>Candida parapsilosis</i> resistente al azole	Acuerdo de requerir 3 cultivos negativos	Se recomienda 3 cultivos negativos
<i>Candida auris</i>	Acuerdo de no levantar durante toda la hospitalización. NO retirar durante hospitalización.	Se recomienda mantener toda la hospitalización

Leyenda: Para aplicar estas recomendaciones deben cumplirse los siguientes puntos:

- La recogida de muestras se realiza cuando el paciente no está bajo tratamiento antimicrobiano sensible al microorganismo a estudiar.
- El inicio de la recogida de muestras debe empezar como mínimo a las 48h de haber finalizado el tratamiento antimicrobiano en caso de infección.
- El periodo de tiempo entre recolecciones de muestras debe ser como mínimo de 48h-72h y siempre que se tenga el resultado previo informado definitivamente por el laboratorio.

2.5. Se recomienda instaurar precauciones de contacto en todos los pacientes colonizados o infectados por *Stenotrophomonas maltophilia* resistentes a cotrimoxazol y levofloxacin. (Aprobada en Primera Ronda de Consenso Delphi con un 79,3% de acuerdo).

Una importante característica de *S. maltophilia* es su elevada y múltiple resistencia antibiótica debido a diferentes mecanismos en los que participan la producción de carbapenemasas (L1 y L2), la impermeabilidad de la membrana externa y la expresión de bombas de expulsión activa.

Aunque este Proyecto no recomienda incluir *S. maltophilia* entre los microorganismos a identificar en los cultivos de vigilancia, si recomienda la instauración de precauciones de contacto en todos los pacientes con colonización o infección por *S. maltophilia* resistentes a cotrimoxazol y levofloxacin. La colonización por *S. maltophilia* es muy frecuente en tracto respiratorio sin que ocasione realmente infección. En este caso, las opciones terapéuticas incluyen cefiderocol, aztreonam-avibactam (o la combinación aztreonam más ceftazidima-avibactam), o minociclina (no existe en España formulación intravenosa de este antibiótico)¹⁰⁴. Por ello y ante la posibilidad de que se produzca un brote de *S. maltophilia* con este perfil de multi-resistencia en una UCI, los expertos consideraron razonable recomendar las precauciones de contacto en estos pacientes.

2.6. No se establece una recomendación sobre si se deben instaurar en la Unidad de Cuidados Intensivos precauciones de contacto en pacientes con colonización/infección por *Escherichia coli* productor de BLEE. No hubo acuerdos en las dos Ronda de Consenso Delphi. Nivel de acuerdo para establecer precauciones de contacto en pacientes con colonización/infección por *E. coli* productor de BLEE: 50% en la primera ronda y 60,7% en la segunda.

E. coli no se transmite tan fácilmente como otros BGN (p. ej., *Klebsiella* sp.), si bien la producción de BLEE es un marcador de riesgo epidemiológico. La comparación de dos hospitales similares en complejidad por un periodo de

5 años no demostró una mayor incidencia de infecciones por *E. coli* productor de BLEE en el hospital A, en el que solo se instauraban precauciones estándar en caso de aislamiento de *E. coli* productor de BLEE, en comparación con un hospital B que instauraba precauciones de contacto adicionales cuando se aislaba *E. coli* productor de BLEE¹⁰⁵.

En un análisis multicéntrico en 13 UCI europeas, se estimó la capacidad de transmisión (medida como el número de reproducción por admisión) de *Enterobacteriaceae* resistentes a cefalosporinas de amplio espectro. En un total de 11.420 pacientes, los *Enterobacteriaceae* no – *E. coli* (principalmente *K. pneumoniae*) mostraron una capacidad de transmisión 3,7 veces mayor que *E. coli*. Las tasas de adquisición en UCI fueron 7,4 por 100 ingresos para especies no- *E. coli* frente a 2,6 por 100 ingresos para *E. coli*¹⁰⁶. Además, el cese de las precauciones de contacto para *E. coli* productora de BLEE no parece tener consecuencias negativas sobre la incidencia de transmisiones nosocomiales. La suspensión de medidas adicionales para pacientes con *E. coli* productor de BLEE podría mejorar el cumplimiento de las precauciones de contacto aplicadas a pacientes colonizados por otros *Enterobacteriaceae* productores de BLEE¹⁰⁷.

La transmisión de *E. coli* productor de BLEE empleando precauciones de contacto es muy baja incluso en una UCI en la que no existían habitaciones individuales¹⁰⁸. Por otro lado, debemos tener en cuenta que la capacidad de provocar infección nosocomial es superior para *K. pneumoniae* productor de BLEE que para *E. coli* productor de BLEE. Así, en el estudio de Denkel et al¹⁰⁹, el análisis de regresión Cox identificó que el riesgo de desarrollo de infección en caso de colonización rectal por *K. pneumoniae* productor de BLEE fue 1,6 veces superior en comparación con la colonización rectal por *E. coli* productor de BLEE. Un modelo matemático también confirmó la importante variabilidad en la capacidad de transmisión de los *Enterobacteriaceae* productores de BLEE, siendo muy alta en *K. pneumoniae* y muy baja en *E. coli*, no justificando en este último caso la instauración de las precauciones de contacto¹¹⁰.

Sin embargo, no se alcanzó un consenso entre los expertos por lo que la *decisión de aislar a estos pacientes debe tomarse en cada Unidad dependiendo especialmente de la estructura de la misma y la tasa de cumplimiento de las*

precauciones estándar, sin olvidar el carácter habitualmente más policlonal y comunitario de las cepas de *E. coli* productoras de BLEE, frente a las cepas de *K. pneumoniae*, más nosocomiales y con riesgo epidemiológico de monoclonalidad.

3. TRANSMISIÓN CRUZADA



EVITAR LA TRANSMISIÓN CRUZADA



Se recomienda *controlar el cumplimiento de las medidas de precaución estándar y de las medidas de precaución específicas basadas en las distintas formas de transmisión de microorganismos.*



Las Unidades deben *disponer de una ficha/documento de limpieza del material clínico y de los aparatos de exploración existentes en la UCI, que sean de uso común en los pacientes ingresados.*



Las Unidades deben disponer de un *protocolo específico y actualizado de limpieza diaria y terminal de las habitaciones ocupadas por pacientes con MMR.*



En *situación de epidemia o brote*, se recomienda *adecuar e incrementar la frecuencia de la limpieza en las áreas de trabajo con los pacientes*, así como en las superficies de contacto cercanas a los mismos.



En la *higiene diaria de los pacientes colonizados o infectados por MMR*, se recomienda incluir *productos que contengan clorhexidina.*

3.1. Se recomienda controlar el cumplimiento de las medidas de precaución estándar y de las medidas de precaución específicas basadas en las distintas formas de transmisión de microorganismos.

Las **precauciones estándar o universales** se han diseñado para el *cuidado de todos los pacientes*, independientemente de su diagnóstico o presunto estado de infección, y la aplicación de las **precauciones específicas** basadas en las distintas formas de transmisión de microorganismos en humanos (**transmisión por contacto, por gotas o aérea**) se aplicarán para *pacientes en los que se sospecha o está documentada la infección o colonización con patógenos epidemiológicamente importantes o altamente transmisibles*, para los que se necesitan precauciones añadidas a las estándares con el *objetivo de interrumpir su transmisión*. Los conceptos, características y recomendaciones de cada una de ellas han sido ampliamente descritos^{111,112,113} así como los niveles de evidencia de cada una de las medidas incorporadas^{114,115}. La Tabla 4 resumen lo elementos a emplear según el procedimiento que se realice en un paciente al que se le aplican las precauciones estándar.

Tabla 4. Elementos de barrera a emplear según el procedimiento que se realice en un paciente al que se le aplican las precauciones estándar

ESCENARIO	HIGIENE DE MANOS	GUANTES	BATA	MASCARILLA	PROTECCIÓN OCULAR
Antes y después del contacto con el paciente y después del contacto con superficies o equipos	!				
Procedimientos con contacto potencial con sangre, fluidos corporales, mucosas o piel no intacta	!	!			
Procedimientos con riesgo de derrame o salpicadura sobre el cuerpo o la cara del trabajador (aspiración de secreciones, técnicas invasivas, etc...)	!	!	!	!	!

En España, dentro del Plan Nacional frente a la Resistencia a Antibióticos (PRAN)¹¹⁶, se elaboró el documento “*Recomendaciones sobre las precauciones estándar y precauciones basadas en la transmisión de microorganismos*”¹¹⁷ en el que se destaca la necesidad de controlar la aplicación de dichas recomendaciones, en especial la higiene de manos, para lo que se proponen numerosos indicadores de cumplimiento. El Ministerio de Sanidad, en el marco de la Estrategia de Seguridad del Paciente del SNS, promueve y fomenta el Programa de Higiene de Manos del SNS basado en 3 componentes: formación, difusión y evaluación a través del Informe Anual de Indicadores de higiene de Manos del SNS¹¹⁸. En el ámbito de los Servicios o Unidades de atención de pacientes críticos, para la aplicación del Proyecto RZ, se han seleccionado los siguientes **indicadores de cumplimiento** de las **diferentes precauciones siguiendo las directrices de la OMS**¹¹⁹.

1. Auditorías externas de la higiene de manos (HM). La higiene de manos (HM), mediante fricción con un preparado de base alcohólica o lavado con agua y jabón, está ampliamente aceptada como piedra angular del control de las IAAS en el entorno hospitalario. La forma correcta de su realización se expone en el Anexo 3 que incluye también el correcto uso de guantes.

Está bien documentado que muchos de los microorganismos causantes de IAAS son transmitidos por contacto directo, especialmente por las manos de los profesionales de la salud. A pesar de la amplia difusión de la importancia de la

HM en la prevención de IAAS y la formación que se realiza para su correcta aplicación, es bien conocido que la adherencia a la HM por parte de los profesionales es mejorable. Numerosos estudios e intervenciones han documentado el nivel de la adherencia a los 5 momentos de la HM recomendados por la OMS¹²⁰ así como su mejoría con la aplicación de diferentes estrategias de control del cumplimiento^{121,122,123}. Se recomienda como estándar en las UCI la *realización de 9 o más intervenciones anuales de control de la frecuencia y calidad de la HM en colaboración con los servicios de Medicina Preventiva y adaptadas a la estrategia de control de la HM del hospital*. La observación directa de la HM debe realizarse por personal experto y formado en observación de HM. La información de cada intervención debe transmitirse a los trabajadores sanitarios y a los responsables del control de infecciones en el hospital.

2. Productos para la higiene de las manos en el punto de atención. Se propone disponer de productos de base alcohólica en todos los puntos de atención de pacientes críticos (Estándar de calidad, 100%; ver Anexo 3).

3. Capacitación periódica del personal sanitario. Se propone disponer de un curso o módulo de formación en la aplicación de las medidas estándar y en la aplicación de las medidas basadas en la transmisión de microorganismos de obligado cumplimiento para todo el personal que trabaja con pacientes críticos. Se registrará anualmente el porcentaje del personal sanitario que lo realiza y el porcentaje total que lo ha realizado.

4. Recordatorio de las precauciones estándar y de las precauciones específicas basadas en las distintas formas de transmisión de microorganismos. La propuesta de infografía se muestra en el Anexo 4 que incluye las indicaciones y las medidas de cada una de las distintas precauciones descritas. Estará disponible en todas las zonas de descanso y de trabajo del personal médico y de enfermería.

3.2. Las Unidades deben disponer de una ficha/documento de limpieza del material clínico y de los aparatos de exploración existentes en la UCI, que sean de uso común en los pacientes ingresados. (Aprobada en Primera Ronda de Consenso Delphi con un 90,62% de acuerdo).

En la asistencia de pacientes críticos es frecuente el empleo de material o aparatos para la vigilancia (monitores), control (esfigmomanómetros, pulsioxímetros), exploración y/o diagnóstico (fibrobroncoscopios, ecógrafos, fonendoscopios...) o tratamiento (camas, colchones, respiradores) de uso común entre los enfermos ingresados. Adicionalmente, el personal sanitario utiliza durante la asistencia sanitaria otros materiales de gestión asistencial (teléfonos o buscas de emergencia, ordenadores, llaves...) u objetos personales (teléfonos móviles, bolígrafos...) que pueden estar contaminados y facilitar la transmisión de MMR. Todo ello forma parte del entorno ambiental del paciente y han sido identificados en numerosos estudios como reservorios de MMR y origen de brotes epidémicos de IAAS. Las evidencias sobre la intervención en entorno ambiental de los pacientes hospitalizados son numerosas^{124,125}. Recientemente, Browne et al.¹²⁶ han publicado un ensayo clínico aleatorizado y escalonado para evaluar el impacto de la limpieza y desinfección de los equipos médicos en 10 salas de hospitalización en un hospital en Australia. En la fase de control, no hubo cambios en las prácticas de limpieza ambiental. En la fase de intervención se aplicó un paquete de limpieza multimodal (incluyó 3 horas adicionales por día laborable) para la limpieza y desinfección de equipos médicos compartidos, aplicado por miembros del personal de limpieza con formación específica y retroalimentación continua. El resultado principal fue el número de casos confirmados de IAAS, evaluado mediante una encuesta quincenal de prevalencia puntual y medido en todos los pacientes ingresados en las salas durante el período del estudio. Se observó una reducción significativa de las IAAS del 34,5%, lo que subraya la efectividad de las prácticas de limpieza rigurosas. En el Anexo 5 se resumen los puntos claves para aplicar esta recomendación sobre la limpieza y desinfección del equipamiento de la Unidad. El Anexo 6 sintetiza las bases generales para la elección de desinfectantes de superficies en UCI.

3.3. Las Unidades deben disponer de un protocolo específico y actualizado de limpieza diaria y terminal de las habitaciones ocupadas por pacientes con MMR. (Aprobada en Primera Ronda de Consenso Delphi con un 96,87% de acuerdo).

El riesgo de adquirir un determinado MMR en pacientes hospitalizados es superior cuando ingresan en habitaciones en las que el enfermo previamente ingresado estaba colonizado o infectado por el MMR. Así, Mitchell et al¹²⁷ publicaron una revisión sistemática y metaanálisis, que incluyó siete estudios, en el que evaluaron el riesgo de adquisición de MMR en pacientes hospitalizados con la ocupación previa de su habitación por un paciente colonizado o infectado por un MMR. La probabilidad agrupada de adquisición para los MMR seleccionados fue del 2,14 (IC del 95%: 1,65-2,77) siendo mayor en microorganismos gramnegativos 2,65 (IC del 95%: 2,02-3,47) que en los grampositivos 1,89 (IC del 95%: 1,62-2,21). Posteriormente, en el año 2023, actualizaron la publicación incluyendo cinco nuevos artículos¹²⁸. De 28.299 pacientes que ingresaron en una habitación donde el ocupante anterior tenía alguno de los MMR controlados, 651 (2,3%) adquirieron el mismo MMR. Por el contrario, en 981.865 pacientes que ingresaron en una habitación donde el ocupante anterior no era portador de alguno de los MMR controlados, solo 3.818 (0,39 %) adquirieron uno o más de ellos. El OR de adquisición agrupado para todos los microorganismos en todos los estudios fue de 2,45 (IC del 95%: 1,53–3,93). Estos hallazgos tienen implicaciones importantes para los profesionales de control de infecciones, los servicios de limpieza ambiental y pacientes, ya que las prácticas actuales de limpieza terminal de habitaciones ocupadas por pacientes con MMR no reducen adecuadamente el riesgo de adquisición de MMR.

Se han evaluado diferentes estrategias para mejorar la limpieza diaria y terminal de las habitaciones de los pacientes hospitalizados. Los estudios revisados emplearon diversos enfoques metodológicos para evaluar estrategias dirigidas a mejorar la limpieza del entorno en pacientes hospitalizados (incluidas

UCI) con el fin de prevenir la transmisión de MMR. Xu et al.¹²⁹ demostraron que la limpieza realizada por profesionales de control de infecciones fue más efectiva que la realizada por personal de servicios ambientales en la reducción de la contaminación por SARM. Ziegler et al.¹³⁰ en un ensayo clínico controlado aleatorizado por grupos mostró que la utilización de la bioluminiscencia ATP fue más efectiva que los marcadores fluorescentes en la reducción de infecciones y colonización por MMR ($p=0,002$), lo que sugiere la utilidad de métodos objetivos de monitoreo para la limpieza terminal en UCI. Anderson et al.¹³¹ en un ensayo cruzado y aleatorizado en nueve hospitales de EE. UU, compararon el impacto de tres estrategias de desinfección terminal (combinaciones de amonio cuaternario, lejía y luz ultravioleta) de habitaciones de las que se dio de alta a un paciente con infección o colonización por un microorganismo diana (SARM, ERV, *Clostridioides difficile* y *Acinetobacter* multirresistente) demostrando que la incidencia de microorganismos diana entre los pacientes expuestos fue menor al añadir luz ultravioleta a la limpieza estándar (RR 0,70, IC del 95% 0,50-0,98; $p = 0,036$) pero no cambio después de añadir luz ultravioleta a la limpieza con lejía. Mitchell et al.¹²⁵ en un ensayo multicéntrico y aleatorizado, realizado en 11 hospitales de cuidados agudos (con UCI) en Australia demostraron que una intervención multimodal para mejorar la limpieza rutinaria de las habitaciones (productos de limpieza, técnica, capacitación del personal, auditoría con retroalimentación y comunicación) lograron reducir las infecciones por ERV de 0,35 a 0,22 casos por cada 10.000 días-cama ocupada (RR 0,63; IC del 95%: 0,41-0,97; $p = 0,0340$). El resultado secundario del estudio fue la minuciosidad de la limpieza de los puntos de contacto limpiados que se incrementó en los baños del 55% al 76% (OR 2,07, 1,83-2,34, $p<0,0001$) y en los dormitorios del 64% al 86% (1,87, 1,68-2,09, $p<0,0001$). Teerawattanapong et al.¹³², en una revisión sistemática y metaanálisis de la eficacia de las estrategias para la prevención de BMR en UCI que incluyó 42 estudios (5 ensayos clínicos aleatorizados y 27 estudios observacionales) concluyeron que una intervención multimodal (programa de optimización de antimicrobianos, limpieza ambiental, descolonización y control de la fuente) fue más eficaz que la limpieza estándar para evitar la colonización y/o infección de BGN-MR (RR 0,05; IC del 95%: 0,01–

0,38). Marra et al¹³³ en una revisión sistemática y un metaanálisis analizaron el impacto de los métodos de desinfección sin contacto: sistemas de luz ultravioleta (UVL) o vapor de peróxido de hidrógeno (HPV) para disminuir las IAAS. Demostraron una reducción estadísticamente significativa con el uso de UVL en la infección por *C. difficile* (pRR, 0,64; IC del 95%, 0,49-0,84) y por ERV (RR, 0,42; IC del 95%, 0,28-0,65). No se encontraron diferencias en las tasas de SARM o BGN-MR. Una reciente revisión de la literatura que incluyó las publicaciones entre los años 2005 y 2020 y que analizan diferentes intervenciones para valorar la limpieza de las habitaciones y del entorno ambiental en las UCI concluye que la limpieza debe evaluarse mediante varios métodos (no solo uno). Se sugiere que la limpieza debe realizarse regularmente con métodos y equipos eficaces, debe aumentarse la frecuencia de la limpieza durante epidemias y las instituciones deben elaborar manuales de limpieza según directrices basadas en la evidencia y reconocidas internacionalmente¹³⁴. El Anexo 7 resume los elementos imprescindibles en el protocolo de limpieza de una Unidad de Cuidados Intensivos el cual, en cada hospital, debe ser validado por el Servicio de Medicina Preventiva.

Estos estudios destacan la importancia de una limpieza eficaz y bien monitorizada para la prevención de IAAS en entornos críticos. Para aplicar esta recomendación se propone:

1. Proporcionar formación continua al personal de limpieza para garantizar que estén al tanto de las mejores prácticas, protocolos actualizados y técnicas de limpieza más eficaces. Esta capacitación debe incluir la correcta utilización de desinfectantes y la importancia de mantener un entorno libre de patógenos, lo que contribuirá a mejorar la seguridad del paciente y la efectividad de las medidas de control de infecciones.

2. Realizar auditorías regulares para verificar que las prácticas de limpieza se alineen con los protocolos establecidos. Estas auditorías permiten evaluar la efectividad de las medidas implementadas, identificar posibles áreas de mejora y corregir deficiencias en el proceso de limpieza. Además, contribuyen a asegurar el cumplimiento continuo de los estándares de calidad, lo que es esencial para minimizar riesgos de transmisión y mantener un

entorno seguro y libre de infecciones. En la Tabla 5 se incluyen los diferentes métodos de auditoría para evaluar la eficacia de la limpieza en la UCI.

Tabla 5. Métodos de auditoría para evaluar la eficacia de la limpieza en la UCI.

MÉTODO DE AUDITORÍA	DESCRIPCIÓN	VENTAJAS	DESVENTAJAS
Prueba de ATP (Adenosin Trifosfato)	Mide la cantidad de residuos orgánicos en superficies mediante bioluminiscencia. Se usa un umbral de RLUs (Relative Light Units) ¹ para determinar limpieza.	Rápido, Cuantificable, Fácil de usar.	No distingue entre contaminación biológica y orgánica no infecciosa.
Muestreo microbiológico	Toma de muestras de superficies y cultivo en laboratorio para detectar patógenos.	Método preciso, Identifica microorganismos específicos.	Requiere tiempo y laboratorio, costo elevado.
Marcador fluorescente UV	Aplicación de un gel fluorescente en superficies antes de la limpieza; luego se verifica con luz UV si fue eliminado.	Visual, Fácil de interpretar, Económico.	No cuantifica microorganismos, depende del protocolo de aplicación.
Evaluación visual	Inspección visual por personal capacitado para identificar suciedad visible.	Fácil de implementar, Sin costo adicional.	Subjetiva, puede depender del auditor. No detecta contaminación microbiana.
Monitorización electrónica de limpieza	Uso de sensores y sistemas digitales para rastrear la actividad de limpieza. Sistema digital que selecciona habitaciones y monitoriza el cumplimiento del protocolo de limpieza.	Facilita auditoría, Sistemática, En tiempo real.	Requiere infraestructura tecnológica, puede ser costoso.

Leyenda: ¹ Interpretación de los valores RLUs: **Bajo** (≤ 25 RLUs): Superficie limpia y aceptable; **Intermedio** (25-50 RLUs): Puede necesitar una segunda limpieza; **Alto** (> 50 RLUs): Indica contaminación significativa y requiere acción correctiva. Los umbrales pueden variar según la institución y el fabricante del equipo de medición, como Hygiene SystemSURE Plus™ y 3M Clean-Trace™.

3. Aumentar la frecuencia de la limpieza en las zonas de contacto frecuente, cercanas a los pacientes con MMR en las situaciones de **endemia o brotes epidémicos**.

3.4. En situación de endemia o brote, se recomienda adecuar e incrementar la frecuencia de la limpieza en las áreas de trabajo con los pacientes, así como en las superficies de contacto cercanas a los mismos. (Aprobada en Primera Ronda de Consenso Delphi con un 93,75% de acuerdo).

Se debe incrementar la frecuencia de la limpieza y desinfección en todas las áreas afectadas debido a la presencia de un brote por un MMR, reforzando especialmente las superficies de alto contacto, equipos compartidos y zonas comunes, conforme a los protocolos de control de infecciones. Los MMR pueden persistir largo tiempo en superficies inanimadas. La carga bacteriana es muy alta en las denominadas superficies de alto contacto¹³⁵, entendiendo como tales aquellas superficies que son frecuentemente tocadas por el personal de sanitario

y los pacientes (ej: barandas y cabecero de la cama, mesas auxiliares o manillas de puertas)¹³⁶. Diversos estudios han demostrado que incrementar la frecuencia de limpieza disminuye la carga bacteriana de BGN-MR^{137,138,139} y cocos Gram positivos¹⁴⁰.

3.5. En la higiene diaria de los pacientes colonizados o infectados por MMR, se recomienda incluir productos que contengan clorhexidina. (Aprobada en Segunda Ronda de Consenso Delphi con un 85,7% de acuerdo).

La piel de los pacientes se considera un importante reservorio de patógenos asociados a las IAAS, incluidos los MMR, por lo que es un objetivo de intervención para reducir la carga bacteriana y el riesgo subsiguiente de infección. En los últimos años se ha evaluado el uso de antisépticos, principalmente clorhexidina, en la higiene diaria de pacientes colonizados o infectados por MMR, como estrategia para disminuir su diseminación y el número de IAAS. Su principal ventaja es una rápida acción germicida y su efecto residual prolongado (de 6 a 48 horas). Es un antiséptico seguro con mínima absorción en la piel. Su espectro incluye bacterias grampositivas y gramnegativas. No es activo frente a bacterias ácido-alcohol resistente ni esporas y la concentración al 2% es activa frente algunos hongos. Existen varias formulaciones de clorhexidina y para la higiene de pacientes críticos se emplea la clorhexidina jabonosa al 4% o las toallitas impregnadas con gluconato de clorhexidina al 2% (CHG).

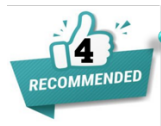
Aunque los estudios aleatorizados para evaluar el impacto de la higiene diaria con productos que contienen clorhexidina difieren entre ellos (características de los pacientes incluidos, epidemiología local, diseño aplicado) y en sus resultados, todas las revisiones sistemáticas de la literatura y metaanálisis realizados coinciden en su eficacia para prevenir las IAAS y la diseminación de los MMR. Chen et al¹⁴¹ analizaron, en un metaanálisis que incluye 6 artículos, el impacto del baño diario con CHG en las tasas de NAVM en una UCI de adultos. El baño diario con CHG se asoció significativamente con

una disminución del riesgo de incidencia de NAVM (RR: 0,73; IC del 95 %: 0,57-0,92). Afonso et al¹⁴² evaluaron el impacto del baño diario del paciente con toallitas impregnadas de CHG al 2% sobre la incidencia de bacteriemias adquiridas en el hospital (HABSI) y asociadas a la vía central (CLABSI) en UCI. Incluyeron 4 ensayos cruzados aleatorizados cuyo metaanálisis identificó una reducción de la tasa de HABSI (OR 0,74; IC del 95%: 0,60–0,90; $p = 0,002$). El análisis de subgrupos identificó una mayor reducción de CLABSI (OR: 0,50; IC del 95%: 0,35-0,71; $p < 0,001$). Este efecto fue más evidente en el subgrupo de bacterias Gram-positivas (OR: 0,55; IC del 95%: 0,31-0,99; $p = 0,05$). Frost et al¹⁴³ realizaron una revisión sistemática y un metaanálisis para evaluar el impacto de los baños con CHG en las IAAS en UCI. Incluyeron 17 estudios (7 ensayos cruzados aleatorizados y 10 estudios de antes y después). Se estimó que el baño de CHG redujo el riesgo de CLABSI en un 56% (IRR 0,44; IC del 95%: 0,26, 0,75), y la colonización por SARM y bacteriemia en la UCI en un 41% y 36%, respectivamente (RR 0,59 (IC del 95%, 0,36, 0,94) e IRR 0,64 (IC del 95%, 0,43, 0,91). Este mismo autor realizó un nuevo metaanálisis para evaluar la reducción del riesgo de IAAS en pacientes adultos en UCI. Se estimó que el baño diario con CHG redujo las BS en un 29% (IRR 0,71, IC del 95%: 0,51, 0,98); las CLABSI en un 40% (IRR = 0,60, IC del 95%: 0,34, 1,04) y los MMR en aproximadamente un 18% (IRR = 0,82, IC del 95%: 0,69-0,98). Sin embargo, no se observó efecto en la reducción de la NAVM en la UCI ni en las IRTU¹⁴⁴. Patel et al¹⁴⁵ realizaron un metaanálisis para estimar si el baño diario con CHG reducía las infecciones por BGN en pacientes críticos adultos. Incluyeron 15 estudios donde demostraron que el baño con CHG no se asoció significativamente con un menor riesgo de infecciones por BGN en comparación con los controles (RR: 0,89; IC del 95%, 0,73-1,08; $p = 0,24$). Musuza et al¹⁴⁶ realizaron una revisión sistemática y metaanálisis, que incluyó 26 estudios, para evaluar el impacto del baño con CHG en las bacteriemias adquiridas en el hospital (HABSI). El baño con CHG redujo notablemente el riesgo de HABSI (IRR = 0,59; IC del 95 %: 0,52-0,68). El efecto del baño con CHG fue consistente dentro de los subgrupos analizados: estudios aleatorizados (0,67; IC del 95%: 0,53-0,85) frente a no aleatorizados (0,54; IC del 95%: 0,44-0,65), intervenciones en paquete (0,66; IC

del 95%: 0,62-0,70) frente a intervenciones individuales (0,51; IC del 95%: 0,39-0,68), toallitas impregnadas con CHG (0,63; IC del 95%: 0,55-0,73) frente a solución de CHG (0,41; IC del 95%: 0,26-0,64) y UCI (0,58; IC del 95%: 0,49-0,68) frente a entornos que no son UCI (0,56; IC del 95%: 0,38-0,83). Esarte et al¹⁴⁷ revisaron cinco ensayos clínicos aleatorizados publicados en los últimos 10 años para determinar la efectividad del baño con CHG. En dos de los cinco estudios incluidos en la revisión, el baño con CHG fue ineficaz debido a las bajas tasas de infección cruzada al inicio y al predominio de bacterias gramnegativas contra el cual la clorhexidina no es tan efectiva. Tampoco se observó una disminución de la mortalidad. El baño con clorhexidina fue principalmente eficaz en la prevención de bacteriemias causadas por bacterias grampositivas. Finalmente, Peixoto et al¹⁴⁸ analizan la eficacia del baño con toallitas impregnada en CHG al 2% frente al baño convencional en la cama, en pacientes ingresados en UCI, para prevenir las bacteriemias relacionadas con catéter. El metaanálisis halló que el baño en cama con toallitas impregnadas con CHG al 2% redujo el riesgo de CLABSI en un 48% en comparación con el baño en cama convencional (cociente de riesgos 0,52; IC del 95%, 0,37-0,73). La reducción de la duración de la estancia en la UCI y la duración de la estancia hospitalaria, así como del riesgo de muerte, no fueron significativamente diferentes entre los grupos de estudio.

En el Anexo 8 se resumen las recomendaciones respecto a la higiene de los pacientes como herramienta para prevenir la IAAS. El baño diario del paciente con CHG, requiere de una técnica adecuada, por parte del personal de enfermería, para ser una medida efectiva en la descolonización del paciente.

4. IDENTIFICACIÓN PRECOZ DE RESERVORIOS EN UCI Y ACTUACIÓN ANTE BROTES.



IDENTIFICACIÓN PRECOZ DE RESERVORIOS EN UCI Y ACTUACIÓN ANTE BROTES.



Las *medidas de control aplicadas en los brotes* deben *diseñarse* por un *equipo multidisciplinar* en el marco de una *intervención coordinada integral*, adaptadas al tipo de *población* y a las *características epidemiológicas del microorganismo causante del brote*, la *estructura* y *recursos disponibles*.



No se justifica la *realización rutinaria de búsqueda de reservorios*, a excepción de:

- Situación de Brote
- Monitorización de intervenciones realizadas principalmente en aquellas relacionadas con el proceso de desinfección



Se recomienda *realizar estudio de reservorios en grifos y sifones* en brotes de *BGN multirresistentes*.



Se recomienda hacer un *uso racional del agua en las UCI* y *establecer medidas para minimizar la transmisión cruzada de microorganismos de lavabos y/o desagües a pacientes*.



No se recomienda hacer *cribado sistemático al personal sanitario sano*, excepto en situaciones excepcionales definidas por la Comisión de Infecciones de cada centro.

4.1. Las medidas de control aplicadas en los brotes deben diseñarse por un equipo multidisciplinar en el marco de una intervención coordinada integral, adaptadas al tipo de población y a las características epidemiológicas del microorganismo causante del brote, la estructura y recursos disponibles.

El diseño de las medidas requiere la participación coordinada de intensivistas, expertos en enfermedades infecciosas, microbiología clínica, medicina preventiva, enfermería de UCI, farmacia hospitalaria, servicios de limpieza, así como de responsables de gestión y calidad. Cada disciplina aportará información clave para identificar el origen del brote, interrumpir la transmisión y garantizar la seguridad del paciente sin comprometer la atención crítica. Diversos estudios han confirmado el efecto beneficioso en el control de brotes en UCI de los equipos multidisciplinarios tanto para BGN-MR^{149,150} como para SARM^{151,152}.

La interdisciplinariedad es crucial para la implementación de los programas de control de infecciones. En los casos de brotes que ocurren en UCI, debe ser liderado por un intensivista, siempre en estrecha relación con los otros profesionales implicados y con el apoyo de las direcciones asistenciales, que posea habilidades organizativas y de relación para gestionar el grupo de trabajo e implementar cambios de comportamiento. Además, es importante una retroalimentación periódica a las direcciones asistenciales para comunicar los avances o fracasos de grupo e instaurar medidas correctoras en este último caso¹⁵³.

4.2. No se justifica la realización rutinaria de búsqueda de reservorios, a excepción de: Situación de Brote o Monitorización de las intervenciones realizadas, principalmente aquellas relacionadas con el proceso de desinfección

La justificación de la realización de cultivos rutinarios en las superficies o equipamiento de UCI es detectar patógenos ambientales (p. ej., *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, SARM, ERV) cuya carga bacteriana es muy alta en las superficies de alto contacto, especialmente cuando se encuentra un paciente colonizado o infectado por un MMR^{100,135} así como para identificar reservorios ambientales y guiar intervenciones de limpieza/desinfección.

Si bien se sabe que *A. baumannii* sobrevive en el polvo superficial durante meses, microorganismos como *E. coli*, *Klebsiella* sp., *Enterobacter* sp. y *Serratia* sp. no han demostrado, en general, resiliencia a la desecación. En general, los BGN podrían presentar mayores propiedades de supervivencia que los microorganismos grampositivos.

Sin embargo, no se ha demostrado que se reduzcan de forma demostrable las IAAS cuando estos cultivos se hacen de manera rutinaria para guiar la limpieza, existe pobre correlación entre contaminación de superficies y colonización/infección del paciente y además es frecuente el aislamiento de microorganismos sin relevancia clínica. A todo ello habría que añadir la carga de trabajo para los laboratorios de Microbiología. No obstante, en situaciones de

brotes pueden tener su justificación. Así, en un programa con intervención múltiple que incluía la toma de muestras de superficies disminuyó de forma significativa la incidencia de infecciones por *A. baumannii* resistentes a carbapenemes. En concreto, en la fase IV que incluía intensificar la toma de muestras en superficies se logró un descenso significativo de la tasa media de incidencia de estas infecciones (25,8 por 100.000 pacientes día; 95% CI, 19,9-33,5; P =0,03)¹⁵⁴. El protocolo para la toma de muestras de superficies dirigidas a la búsqueda de MMR en UCI se muestra en el Anexo 9.

4.3. Se recomienda realizar estudio de reservorios en grifos y sifones en brotes de BGN multirresistente (Aprobada en Primera Ronda de Consenso Delphi con un 84,4% de acuerdo).

Los lavabos y en particular los sifones son un foco frecuente de contaminación por diversas bacterias y hongos siendo además un potencial reservorio de MMR. Se ha demostrado la formación de biopelículas en los sifones de los lavabos y fregaderos que contienen multitud de bacterias. Además, las bacterias dentro de las biopelículas pueden mostrar una mayor capacidad de resistencia a los antimicrobianos y tolerar el cloro y otros desinfectantes^{155,156}. Cuando se realiza búsqueda activa se aíslan en los lavabos y sifones diversos BGN, especialmente *P. aeruginosa*^{155,157,158} y *Enterobacteriaceae*^{159,160,161,162}. Además, varios estudios han evidenciado los sifones como foco de un brote, incluyendo los asociados a diversos BGN productores de carbapenemasas^{162,163,164,165}, lo que apoya la necesidad de realizar estudios de reservorios en lavabos y sifones en caso de un brote por BGN-MR. Se forman biopelículas en los sifones de los lavabos y fregaderos que contienen multitud de bacterias.

Como posibles soluciones se ha propuesto:

1. Tratamiento químico:

- El uso de hipoclorito sódico o peróxido de hidrogeno en la limpieza de lavabos puede disminuir la contaminación, pero solo de forma temporal¹⁶⁶.
- Otros productos enzimáticos que se componen de espumas densas han demostrado eliminación de los MMR, pero con posterior recolonización, salvo protocolos mantenidos en el tiempo¹⁶⁷.

2. El cambio de sifones retrasa la colonización, pero no la evita dado que los sifones con entrada reemplazable se vuelven a contaminar a las 48h y si se sustituyen completamente, a las 3 semanas¹⁶⁸.

3. Los filtros antibacterianos en grifos no evitan la colonización por microorganismos ligados al agua tales como *P. aeruginosa*¹⁶⁹.

4. Sifones con calentador y vibratorios: se han publicado varios estudios con resultados positivos, pero no son ensayos clínicos aleatorizados. Mathers et al¹⁷⁰ instalaron cubiertas en todos los colectores (sistema de eliminación de residuos tipo "inodoro") y, además, en la UCI quirúrgica se instalaron dispositivos de calefacción y vibración para los sifones de los lavabos. Con esta intervención doble, se logró reducir de forma significativa los cultivos positivos para *K. pneumoniae* productora de carbapenemasa, aunque no pudo determinarse específicamente la contribución del dispositivo de calefacción y vibración. De Jonge et al¹⁷¹, dividen la unidad en dos, instalando en una de ellas un sistema electromecánico vibratorio. Antes de comenzar se aísla *P. aeruginosa* MR en el 50% de los sifones que pasa al 5%($p<0,001$) en la Unidad A (con dispositivo) mientras que en la Unidad B (sin dispositivo) la tasa de aislamiento fue del 62%. En la Unidad A, los cultivos positivos de colonización se reducen de 8,3 por 1000 pacientes a 0 ($p<0,001$).

En definitiva, en caso de brote por BGN-MR, debe realizarse muestreo de los lavabos y especialmente sifones. La evidencia no apoya el muestreo sistemático de los mismos por no existir medidas óptimas de control de colonización. El protocolo de toma de muestra de lavabos y sifones se muestra en el Anexo 10.

Aunque algunos estudios han descrito aislamiento de *Candida* en sifones en caso de brotes por CPRA o de *C.auris*^{172,173}, no logró consenso en realizar búsqueda de reservorio en sifones en caso de brote por *Candida* sp. (especialmente CPRA o *C. auris*). **(Solo 56,25% de acuerdo en la Segunda Ronda de Consenso Delphi)**. Aunque algunos estudios han sugerido la relación entre contaminación de grifos y sifones con brotes de SARM y ERV^{174,175}, tampoco se logró consenso si en caso de brote debe realizarse la búsqueda de reservorio en dichas estructuras **(Solo 38,7% de acuerdo en la Segunda Ronda de Consenso Delphi)**, por lo que este Proyecto no lo incluye entre las medidas recomendadas.

4.4. Se recomienda hacer un uso racional del agua en las UCI y establecer medidas para minimizar la transmisión cruzada de microorganismos de lavabos y/o desagües a pacientes.

Los lavabos en las UCI son un punto crítico donde se acantonan MMR. Los sistemas de agua hospitalarios, incluyendo lavabos, duchas y sus tuberías, se han identificado cada vez más como reservorios de MMR. Los pacientes colonizados o infectados pueden eliminar estos microorganismos en las heces u otros fluidos corporales, que posteriormente pueden entrar en lavabos, desagües o sistemas de aguas residuales. Por ello, es muy importante no utilizar como vertederos los lavabos, puesto que esto puede contaminar los sifones y tuberías de los mismos, que podrán causar aerosoles contaminantes por el reflujo que frecuentemente existe en los mismos.

Los lavabos y desagües deben estar diseñados de manera que minimicen el riesgo de transmisión de MMR. Las salpicaduras de agua durante el lavado de manos pueden generar aerosoles de bacterias hasta un metro del desagüe, contaminando a superficies, personal y pacientes¹⁷⁶. Por ello, la distancia entre los lavabos y el paciente ha de ser de al menos dos metros. También existe evidencia que confirma la sospecha de que las salpicaduras son fuente de contaminación de los microorganismos que colonizan dichas estructuras¹⁷⁷.

Aunque los datos publicados han demostrado consistentemente que los fregaderos son un reservorio para algunos patógenos habituales causantes de

IAAS, las estrategias preventivas no están lo suficientemente claras por la variabilidad entre los estudios realizados en la materia. Las medidas razonables para el buen uso del agua en UCI se resumen en la Tabla 6.

Tabla 6. Medidas para el buen uso del agua en UCI.

A. Minimizar el uso del agua en los **cuidados del paciente** en la medida en que sea posible y siempre en función de las posibilidades de cada unidad.

B. Designar personal específico en la unidad (por ejemplo, enfermería o técnicos en cuidados de auxiliares de enfermería) que periódicamente **revise y registre el estado adecuado de la grifería y sifones:**

- Verificar que no haya material almacenado en torno a los grifos.
- Comprobar que los lavabos drenan adecuadamente.
- Verificar que los aireadores del grifo no muestran signos de suciedad, corrosión o incrustaciones
- Asegurarse de que el agua caliente coge temperatura.

C. Buscar medidas físicas que minimicen las salpicaduras a pacientes:

- Dispositivos de barrera.
- Alejar físicamente si es posible las fuentes de agua de los pacientes (≥ 2 metros)
- No dejar en zonas de salpicadura materiales que vayan a tener contacto con pacientes.
- Dispositivos y diseño que minimicen salpicaduras:
 - Grifos desalineados
 - Profundidad de desagüe de más de 19cm
 - Flujo de agua por debajo de 200ml/min.

D. Disminuir la probabilidad de generar MMR en los sifones

- No usar los grifos de lavabo de manos para eliminar desechos de pacientes.
- No usar los grifos de lavado de manos para eliminación de antibióticos.

E. Valorar distintos sistemas de eliminación de microorganismos en caso de brote y hallazgo de MMR responsables en grifos y sifones:

- Sistemas de desinfección.
 - Sifones antimicrobianos.
-

Con el objetivo de disminuir la colonización de los grifos, debería instalarse el menor número de grifos posibles siempre que permita cubrir

eficientemente las necesidades de las diferentes tareas. Se ha propuesto que se realice una asistencia sanitaria "sin agua" y la eliminación de fregaderos en las zonas críticas pues se ha constatado una reducción en la colonización de patógenos y de las IAAS. En un estudio cuasi-experimental de dos años, la eliminación de los lavabos en las habitaciones de los pacientes y la introducción de un método de atención al paciente "sin agua" se asoció con una reducción significativa de la colonización de pacientes por BGN-MR, especialmente en pacientes con una estancia más prolongada en la UCI¹⁷⁸. Un reciente metaanálisis que incluyó 7 estudios cuasi-experimentales (6 de ellos en Unidades de adultos) realizados en situaciones de brotes por BGN-MR concluyó que la retirada de los lavabos acompañado de actividades diarias con o sin agua puede ser una estrategia útil para erradicar brotes por BGN-MR¹⁷⁹.

4. 5. No se recomienda hacer cribado sistemático al personal sanitario sano, excepto en situaciones excepcionales definidas por la Comisión de Infecciones de cada centro. (Aprobada en Primera Ronda de Consenso Delphi con un 93,75% de acuerdo).

El personal sanitario puede ser vector de cualquier MMR y transmitirlo especialmente por sus manos a los pacientes^{180,181}. Algunos estudios han documentado tasas variables de colonización por SARM y otros MMR en trabajadores sanitarios, lo que sugiere un posible papel en la epidemiología de la transmisión hospitalaria, aunque con heterogeneidad considerable entre regiones y servicios clínicos. Se ha demostrado por métodos moleculares la similitud entre los MMR aislados en las manos del personal sanitario y los causantes de colonización o infección en los pacientes^{182,183}. Además, se ha demostrado que la vestimenta del personal y otros objetos personales pueden ser el reservorio de MMR que se transmiten a los pacientes^{184,185}.

Por ello, se ha debatido la utilidad del cribado rutinario del personal sanitario como medida de prevención y control. La lógica subyacente es que el personal puede portar y transmitir MMR, actuando como un reservorio potencial que favorece la diseminación a pacientes susceptibles.

Sin embargo, la evidencia científica disponible no respalda de forma generalizada el cribado sistemático y rutinario de todo el personal sanitario como estrategia de control de infecciones por MMR. Una búsqueda sistemática de la literatura para determinar si un trabajador sanitario fue el origen un brote por BGN-MR halló 25 artículos con 1.196 brotes debidos a BGN, de los cuales 14 trabajadores sanitarios estaban colonizados permanentemente por la cepa del brote. El cribado rectal en trabajadores sanitarios fue útil solo en 2 de los 1.196 (0,2%) brotes. Por contra, las manos de los trabajadores sanitarios sirvieron como reservorio de la cepa del brote en al menos 7 artículos, especialmente cuando padecían onicomicosis o usaban uñas o anillos artificiales¹⁸⁶.

No existen ensayos controlados publicados que examinen el impacto del cribado rutinario del personal sanitario como intervención para la prevención y el control de las infecciones por SARM en el entorno hospitalario endémico. La mayor parte de la evidencia sobre el cribado del personal sanitario proviene de informes de brotes que se erradicaron tras la introducción del cribado del personal como parte de un conjunto de medidas de control de infecciones. Por ello, se realizó el consenso de experto que no apoya la realización de cribado sistemático del personal sanitario. Las indicaciones de cribado deben ser establecidas por la Comisión de Infecciones y restringirse a escenarios de brotes no controlado por los medios habituales y situaciones en las que se sospecha la implicación hipotética del personal colonizado en la transmisión, y nunca a un programa de vigilancia preventiva universal.

INDICADORES DEL PROYECTO RESISTENCIA ZERO V2.0

Los indicadores propuestos permiten monitorizar el grado de cumplimiento de los objetivos del **Proyecto “Resistencia Zero” V2.0** y evaluar su evolución temporal. Estos indicadores son coherentes con los Objetivos del Proyecto y se muestran en el Anexo 11. Se incluye en la misma la definición de cada indicador, así como la fuente, periodicidad de evaluación y el estándar. En el presente documento, siguiendo la definición de ECDC¹⁸⁷, se consideran MMR adquiridos en UCI aquéllos que se identifican tras al menos 48 horas (≥ 48 horas) tras el ingreso en UCI o en las primeras 48 horas (≤ 48 horas) tras su alta.

MARCO ORGANIZATIVO Y DE IMPLMENTACIÓN

Participación institucional.

La Dirección General de Salud Pública del Ministerio de Sanidad, a través de la Subdirección General de Calidad Asistencial de la Dirección General de Salud Pública, promueve este proyecto en coordinación con las CCAA para su difusión y seguimiento a nivel estatal. Para ello se constituyó un “Consejo Asesor de Proyecto de Seguridad en Pacientes Críticos” que coordina las diferentes actividades para el cumplimiento de los objetivos de cada proyecto. En cada CCAA se debe nombrar un equipo coordinador del programa para establecer los contactos con los diferentes órganos de dirección de los hospitales de su comunidad. SEMICYUC y SEEIUC lideran y coordinan a nivel técnico este proyecto en el que participan microbiólogos, infectólogos, preventivistas y enfermería de las unidades de control de infecciones en representación de sus correspondientes sociedades científicas.

Participación órganos hospitalarios.

La gerencia y dirección de cada hospital informará de la existencia del proyecto a los referentes de seguridad, al Servicio de Medicina Preventiva y a la Comisión de Infecciones, nombrando a los responsables en cada UCI, como se detalla a continuación. Se dotará de los medios necesarios para aplicar el proyecto.

Equipos responsables en cada Hospital.

La gerencia y dirección de cada hospital serán los responsables de facilitar los medios necesarios para aplicar el proyecto y nombrará el equipo coordinador en cada UCI, que incluirá como máximos responsables a un/a médico/a especialista en Medicina Intensiva y a un/a diplomado/a de enfermería de Intensivos que compartirán las tareas de liderazgo y que trabajarán coordinadamente con el equipo PROA hospitalario, la comisión de infecciones del centro y el servicio de Medicina Preventiva.

El equipo coordinador participará en las reuniones previas de formación, recibirán los materiales y se responsabilizarán de crear grupos de trabajo que materialicen el programa en la UCI. En este sentido, se considera recomendable

que la implementación del proyecto en cada hospital cuente con la participación activa de los referentes de seguridad del paciente, como figura de coordinación transversal y de alineación con las estrategias institucionales vigentes.

Hacer explícita esta gobernanza refuerza la percepción del proyecto como estrategia global a nivel de todo el sistema sanitario y no exclusivamente como iniciativa circunscrita a la UCI resaltando su coherencia con el *“Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos”* y con los programas consolidados de seguridad del paciente.

BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Garnacho-Montero J, Amaya-Villar R. The problem of multi-resistance in gram-negative bacilli in intensive care units: Treatment and prevention strategies. *Med Intensiva (Engl Ed)*. 2022; 46: 326-335.
- ² Cassini A, Högberg LD, Plachouras D, Quattrocchi A, Hoxha A, Simonsen GS, et al. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *Lancet Infect Dis*. 2019;19:56-66.
- ³ Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet*. 2022; 399(10325):629-655.
- ⁴ GBD 2021 Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance 1990-2021: a systematic analysis with forecasts to 2050. *Lancet*. 2024; 404(10459):1199-1226.
- ⁵ Peñalva G., Cantón R., Pérez-Rodríguez M.T., et al. BMR_SEIMC Study Group Burden of bacterial antimicrobial resistance among hospitalised patients in Spain: findings from three nationwide prospective studies. *Lancet Reg Health Eur*. 2025;51
- ⁶ Nordmann P, Poirel L. Epidemiology and Diagnostics of Carbapenem Resistance in Gram-negative Bacteria. *Clin Infect Dis* 2019;69:S521-8.
- ⁷ <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/carbapenem-resistant-enterobacteriaceae-rapid-risk-assessment-third-update>
- ⁸ Del Barrio-Tofiño E, Zamorano L, Cortes-Lara S, López-Causapé C, Sánchez-Diener I, Cabot G, et al. Spanish nationwide survey on *Pseudomonas aeruginosa* antimicrobial resistance mechanisms and epidemiology. *J Antimicrob Chemother* 2019;74:35-1825.
- ⁹ Garnacho-Montero J, Timsit J-F. Managing *Acinetobacter baumannii* infections. *Curr Opin Infect Dis*. 2019; 32:69-76.
- ¹⁰ Vincent J-L, Sakr Y, Singer M, Martin-Loeches I, Machado FR, Marshall JC, et al. Prevalence and Outcomes of Infection Among Patients in Intensive Care Units in 2017. *JAMA*. 2020; 323: 1478-1487.
- ¹¹ Brinkwirth S, Ayobami O, Eckmanns T, Markwart R. Hospital-acquired infections caused by enterococci: a systematic review and meta-analysis, WHO European Region, 1 January 2010 to 4 February 2020. *Euro Surveill*. 2021 Nov;26(45):2001628.
- ¹² Alcoceba E, Gómez A, Lara-Esbrí P, Oliver A, Beltrán AF, Ayestarán I, Muñoz P, Escribano P, Guinea J. Fluconazole-resistant *Candida parapsilosis* clonally related genotypes: first report proving the presence of endemic isolates harbouring the Y132F ERG11 gene substitution in Spain. *Clin Microbiol Infect*. 2022; 28: 1113-1119.
- ¹³ Díaz-García J, Machado M, Alcalá L, Reigadas E, Pérez-Ayala A, Gómez-García de la Pedrosa E, González-Romo F, Cuétara MS, García-Esteban C, Quiles-Melero I, Zurita ND, Muñoz-Algarra M, Durán-Valle MT, Sánchez-García A, Muñoz P, Escribano P, Guinea J; CANDIMAD study group. Trends in antifungal resistance in *Candida* from a multicenter study conducted in Madrid (CANDIMAD study): fluconazole-resistant *C. parapsilosis* spreading has gained traction in 2022. *Antimicrob Agents Chemother*. 2023; 67(11):e0098623.
- ¹⁴ Mulet-Bayona JV, Cancino-Muñoz I, Salvador-García C, Tormo-Palop N, Guna-Serrano MDR, Ferrer-Gómez C, Melero-García M, González-Candelas F, Gimeno-Cardona C. Genotypic and phenotypic characterisation of a nosocomial outbreak of *Candida auris* in Spain during 5 years. *Mycoses*. 2024 Aug;67(8):e13776.
- ¹⁵https://seguridaddelpaciente.sanidad.gob.es/practicaseguras/seguridadPacienteCritico/docs/PROYECTO_RZ_-_VERSION_FINAL_26MARZO_2014.pdf
- ¹⁶ Garnacho-Montero J, Alvarez-Lerma F, Ramírez-Gallego P, et al; Scientific Expert Committee for Zero Resistance Project. Combatting resistance in intensive care: the multimodal approach of the Spanish ICU "Zero Resistance" program. *Crit Care*. 2015 Mar 16;19(1):114.
- ¹⁷ Álvarez-Lerma F, Catalán-González M, Álvarez J, Sánchez-García M, Palomar-Martínez M, Fernández-Moreno I, Garnacho-Montero J, Barcenilla-Gaite F, García R, Aranaz-Andrés J, Lozano-García FJ, Ramírez-Gallego P, Martínez-Alonso M. Impact of the "Zero Resistance" program on acquisition of multidrug-resistant bacteria in patients admitted to Intensive Care Units

in Spain. A prospective, intervention, multimodal, multicenter study. *Med Intensiva (Engl Ed)*. 2023 Apr;47(4):193-202.

¹⁸ Ministerio de Sanidad. Informes, estudios e investigación 2023. Seguridad del Paciente crítico. Aumentar el conocimiento de la seguridad de los pacientes críticos. Evaluación de los Proyectos Zero 2023. Disponible en:

https://seguridaddelpaciente.sanidad.gob.es/informacion/publicaciones/2024/docs/Seguridad_d_el_paciente_critico_Evaluacion_de_los_PZ_2023.pdf

¹⁹ Cercenado E, Rodríguez-Baño J, Alfonso JL, Calbo E, Escosa L, Fernández-Polo A, García-Rodríguez J, Garnacho J, Gil-Navarro MV, Grau S, Gudiol C, Horcajada JP, Larrosa N, Martínez C, Molina J, Nuvials X, Oliver A, Paño-Pardo JR, Pérez-Rodríguez MT, Ramírez P, Rey-Biel P, Vidal P, Retamar-Gentil P. Antimicrobial stewardship in hospitals: Expert recommendation guidance document for activities in specific populations, syndromes and other aspects (PROA-2) from SEIMC, SEFH, SEMPSPGS, SEMICYUC and SEIP. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed)*. 2023 Apr;41(4):238-242

²⁰ Ruiz J, Ramirez P, Gordon M, Villarreal E, Frasset J, Poveda-Andres JL, Salavert-Lletí M, Catellanos A. Antimicrobial stewardship programme in critical care medicine: A prospective interventional study. *Med Intensiva (Engl Ed)*. 2018 Jun-Jul;42(5):266-273.

²¹ Álvarez-Lerma F, Grau S, Echeverría-Esnal D, Martínez-Alonso M, Gracia-Arnillas MP, Horcajada JP, Masclans JR. A Before-and-After Study of the Effectiveness of an Antimicrobial Stewardship Program in Critical Care. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018; 62:e01825-17.

²² Onorato L, Macera M, Calò F, Monari C, Russo F, Iovene MR, Signoriello G, Annibale R, Pace MC, Aurilio C, Gaeta GB, Coppola N. The effect of an antimicrobial stewardship programme in two intensive care units of a teaching hospital: an interrupted time series analysis *Clin Microbiol Infect*. 2020; 26: 782.e1-782.e6

²³ Ntim OK, Opoku-Asare B, Donkor ES. A systematic review of antimicrobial stewardship interventions implemented in intensive care units. *J Hosp Infect*. 2025; 162:272-283.

²⁴ Garnacho-Montero J, Ortiz-Leyba C, Herrera-Melero I, Aldabó-Pallás T, Cayuela-Dominguez A, Marquez-Vacaro JA, Carbajal-Guerrero J, Garcia-Garmendia JL. Mortality and morbidity attributable to inadequate empirical antimicrobial therapy in patients admitted to the ICU with sepsis: a matched cohort study. *J Antimicrob Chemother* 2008; 61: 436-441.

²⁵ Ferrer R, Martin-Loeches I, Phillips G, Osborn TM, Townsend S, Dellinger RP, Artigas A, Schorr C, Levy MM. Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: results from a guideline-based performance improvement program. *Crit Care Med*. 2014; 42: 1749-1755.

²⁶ Falcone M, Bassetti M, Tiseo G, Giordano C, Nencini E, Russo A, et al. Time to appropriate antibiotic therapy is a predictor of outcome in patients with bloodstream infection caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Crit Care*. 2020 Jan 30;24(1):29.

²⁷ Falcone M, Giordano C, Leonildi A, Galfo V, Lepore A, Suardi LR, Riccardi N, et al. Clinical Features and Outcomes of Infections Caused by Metallo-beta-Lactamase-Producing *Enterobacteriaceae*: A 3-Year Prospective Study From an Endemic Area. *Clin Infect Dis*. 2024; 78: 1111-1119.

²⁸ Riccobene T, Ye G, Lock J, Yu KC, Ai C, Gregory S, et al. Outcomes of inadequate empiric therapy and timing of newer antibacterial therapy in hospitalized adults with culture-positive *Enterobacteriaceae* and *Pseudomonas aeruginosa*: a multicenter analysis. *BMC Infect Dis*. 9 de agosto de 2024;24(1):810.

²⁹ Thom KA, Hsiao WWL, Harris AD, Stine OC, Rasko DA, Johnson JK. Patients with *Acinetobacter baumannii* bloodstream infections are colonized in the gastrointestinal tract with identical strains. *Am J Infect Control*. 2010; 38: 751-753.

³⁰ Jung JY, Park MS, Kim SE, Park BH, Son JY, Kim EY, et al. Risk factors for multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii* bacteremia in patients with colonization in the intensive care unit. *BMC Infect Dis*. 2010; 10:228.

³¹ Latibeaudiere R, Rosa R, Laowansiri P, Arheart K, Namias N, Munoz-Price LS. Surveillance cultures growing carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* predict the development of clinical infections: a retrospective cohort study. *Clin Infect Dis*. 2015 Feb 1;60(3):415-422.

³² Blanco N, Harris AD, Rock C, Johnson JK, Pineles L, Bonomo RA, Srinivasan A, Pettigrew MM, Thom KA; the CDC Epicenters Program. Risk Factors and Outcomes Associated with

Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii* upon Intensive Care Unit Admission. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017 Dec 21;62(1):e01631-17

³³ Karakosta P, Meletis G, Kousouli E, Protonotariou E, Tarpatzi A, Vourli S, Georgiou PC, Mamali V, Skoura L, Zarkotou O, Pournaras S. Rectal colonization with multidrug-resistant organisms and risk for bloodstream infection among high-risk Greek patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2025;44 :437-442.

³⁴ Bruyère R, Vigneron C, Bador J, Aho S, Toitot A, Quenot J-P, et al. Significance of Prior Digestive Colonization With Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae in Patients With Ventilator-Associated Pneumonia. *Crit Care Med.* 2016;44:699-706.

³⁵ Detsis M, Karanika S, Mylonakis E. ICU Acquisition Rate, Risk Factors, and Clinical Significance of Digestive Tract Colonization With Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing Enterobacteriaceae: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med.* 2017;45:705-714.

³⁶ Carbonne H, Le Dorze M, Bourrel A-S, Poupet H, Poyart C, Cambau E, et al. Relation between presence of extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae in systematic rectal swabs and respiratory tract specimens in ICU patients. *Ann Intensive Care.* 2017;7:13.

³⁷ Andremont O, Armand-Lefevre L, Dupuis C, de Montmollin E, Ruckly S, Lucet J-C, et al. Semi-quantitative cultures of throat and rectal swabs are efficient tests to predict ESBL-Enterobacteriaceae ventilator-associated pneumonia in mechanically ventilated ESBL carriers. *Intensive Care Med.* 2020; 46:1232-1242

³⁸ Poignant S, Guinard J, Guigon A, Bret L, Poisson D-M, Boulain T, et al. Risk Factors and Outcomes for Intestinal Carriage of AmpC-Hyperproducing Enterobacteriaceae in Intensive Care Unit Patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;60:1883-1887.

³⁹ Dickstein Y, Edelman R, Dror T, Hussein K, Bar-Lavie Y, Paul M. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae colonization and infection in critically ill patients: a retrospective matched cohort comparison with non-carriers. *J Hosp Infect.* 2016;94:54-59.

⁴⁰ Tischendorf J, de Avila RA, Safdar N. Risk of infection following colonization with carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: A systematic review. *Am J Infect Control.* 2016; 44: 539-543.

⁴¹ Sharma K, Tak V, Nag VL, Bhatia PK, Kothari N An observational study on carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) colonisation and subsequent risk of infection in an adult intensive care unit (ICU) at a tertiary care hospital in India. *Infect Prev Pract.* 2023 Sep 30;5(4):100312.

⁴² Karakosta P, Meletis G, Kousouli E, Protonotariou E, Tarpatzi A, Vourli S, Georgiou PC, Mamali V, Skoura L, Zarkotou O, Pournaras S. Rectal colonization with multidrug-resistant organisms and risk for bloodstream infection among high-risk Greek patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2025;44 :437-442.

⁴³ Rubin IMC, Pedersen MS, Mollerup S, Kaya H, Petersen AM, Westh H, Pinholt M. Association between vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* colonization and subsequent infection: a retrospective WGS study. *J Antimicrob Chemother.* 2020; 75(7):1712-1715.

⁴⁴ Kao KC, Chen CB, Hu HC, Chang HC, Huang CC, Huang YC. Risk Factors of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infection and Correlation With Nasal Colonization Based on Molecular Genotyping in Medical Intensive Care Units: A Prospective Observational Study. *Medicine (Baltimore).* 2015 Jul;94(28):e1100.

⁴⁵ Ziakas PD, Anagnostou T, Mylonakis E. The prevalence and significance of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization at admission in the general ICU Setting: a meta-analysis of published studies. *Crit Care Med.* 2014; 42: 433-444.

⁴⁶ Ceccarelli G, Alessandri F, Moretti S, Borsetti A, Maggiorella MT, Fabris S, Russo A, Ruberto F, De Meo D, Ciccozzi M, Mastroianni CM, Venditti M, Pugliese F, d'Ettorre G. Clinical Impact of Colonization with Carbapenem-Resistant Gram-Negative Bacteria in Critically Ill Patients Admitted for Severe Trauma. *Pathogens.* 2022 Nov 4;11(11):1295.

⁴⁷ Grasselli G, Scaravilli V, Alagna L, Bombino M, De Falco S, Bandera A, Abbruzzese C, Patroniti N, Gori A, Pesenti A. Gastrointestinal colonization with multidrug-resistant Gram-negative bacteria during extracorporeal membrane oxygenation: effect on the risk of subsequent infections and impact on patient outcome. *Ann Intensive Care.* 2019 Dec 18;9(1):141.

⁴⁸ Garnacho-Montero J, Gutiérrez-Pizarra A, Escobresca-Ortega A, Corcia-Palomo Y, Fernández-Delgado E, Herrera-Melero I, Ortiz-Leyba C, Márquez-Vácara JA. De-escalation of

empirical therapy is associated with lower mortality in patients with severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 2014; 40: 32-40.

⁴⁹ Routsis C, Gkoufa A, Arvaniti K, Kokkoris S, Tourtoglou A, Theodorou V, Vemvetsou A, Kassianidis G, Amerikanou A, Paramythiotou E, Potamianou E, Ntorlis K, Kanavou A, Nakos G, Hassou E, Antoniadou H, Karaiskos I, Prekates A, Armaganidis A, Pnevmatikos I, Kyprianou M, Zakynthinos S, Poulakou G, Giamarellou H. De-escalation of antimicrobial therapy in ICU settings with high prevalence of multidrug-resistant bacteria: a multicentre prospective observational cohort study in patients with sepsis or septic shock. *J Antimicrob Chemother.* 2020; 75:3665-3674.

⁵⁰ Tabah A, Cotta MO, Garnacho-Montero J, Schouten J, Roberts JA, Lipman J, Tacey M, Timsit JF, Leone M, Zahar JR, De Waele JJ. A Systematic Review of the Definitions, Determinants, and Clinical Outcomes of Antimicrobial De-escalation in the Intensive Care Unit. *Clin Infect Dis.* 2016; 62:1009-1017.

⁵¹ Guo Y, Gao W, Yang H, Ma C, Sui S. De-escalation of empiric antibiotics in patients with severe sepsis or septic shock: A meta-analysis. *Heart Lung.* 2016; 45: 454-459.

⁵² Albanell-Fernández M, Salazar González F, Montero Pérez O, Aniyar V, Carrera Hueso FJ, Soriano A, García-Vidal C, Puerta-Alcalde P, Martínez JA, Vázquez Ferreiro P. Clinical evaluation of antifungal de-escalation in *Candida* infections: A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2024 Jun;143:107020.

⁵³ De Bus L, Depuydt P, Steen J, Dhaese S, De Smet K, Tabah A, Akova M, Cotta MO, De Pascale G, Dimopoulos G, Fujitani S, Garnacho-Montero J, Leone M, Lipman J, Ostermann M, Paiva JA, Schouten J, Sjövall F, Timsit JF, Roberts JA, Zahar JR, Zand F, Zirpe K, De Waele JJ; DIANA study group. *Intensive Care Med.* 2020 Jul;46(7):1404-1417.

⁵⁴ Teshome BF, Park T, Arackal J, Hampton N, Kollef MH, Micek ST. Preventing New Gram-negative Resistance Through Beta-lactam De-escalation in Hospitalized Patients With Sepsis: A Retrospective Cohort Study. *Clin Infect Dis.* 2024; 79: 826-833.

⁵⁵ Trotter AJ, Aydin A, Strinden MJ, O'Grady J. Recent and emerging technologies for the rapid diagnosis of infection and antimicrobial resistance. *Curr Opin Microbiol.* 2019; 51: 39 – 45.

⁵⁶ Candel FJ, Salavert M, Cantón R, Del Pozo JL, Galán-Sánchez F, Navarro D, Rodríguez A, Rodríguez JC, Rodríguez-Aguirregabiria M, Suberviola B, Zaragoza R. The role of rapid multiplex molecular syndromic panels in the clinical management of infections in critically ill patients: an experts-opinion document. *Crit Care.* 2024 Dec 30;28(1):440.

⁵⁷ Peiffer-Smadja N, Bouadma L, Mathy V, Allouche K, Patrier J, Reboul M, Montravers P, Timsit JF, Armand-Lefevre L. Performance and impact of a multiplex PCR in ICU patients with ventilator-associated pneumonia or ventilated hospital-acquired pneumonia. *Crit Care.* 2020 Jun 19;24(1):366.

⁵⁸ Darie AM, Khanna N, Jahn K, Osthoff M, Bassetti S, Osthoff M, et al. Fast multiplex bacterial PCR of bronchoalveolar lavage for antibiotic stewardship in hospitalised patients with pneumonia at risk of Gram-negative bacterial infection (Flagship II): a multicentre, randomized controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2022;10(9):877–887

⁵⁹ Poole S, Tanner AR, Naidu VV, Borca F, Phan H, Saeed K, Grocott MPW, Dushianthan A, Moyses H, Clark TW. Molecular point-of-care testing for lower respiratory tract pathogens improves safe antibiotic de-escalation in patients with pneumonia in the ICU: Results of a randomised controlled trial. *J Infect.* 2022;85: 625–633.

⁶⁰ Freedberg DE, Zhou MJ, Cohen ME, Annavajhala MK, Khan S, Moscoso DI, Brooks C, Whittier S, Chong DH, Uhlemann AC, Abrams JA. Pathogen colonization of the gastrointestinal microbiome at intensive care unit admission and risk for subsequent death or infection. *Intensive Care Med.* 2018; 44: 1203-1211.

⁶¹ Gorrie CL, Mirceta M, Wick RR, Edwards DJ, Thomson NR, Strugnell RA, Pratt NF, Garlick JS, Watson KM, Pilcher DV, McGloughlin SA, Spelman DW, Jenney AWJ, Holt KE. Gastrointestinal Carriage Is a Major Reservoir of *Klebsiella pneumoniae* Infection in Intensive Care Patients. *Clin Infect Dis.* 2017; 65: 208-215.

⁶² Wei Y, Luo H, Chen X, Yan Q. Epidemiology of subsequent carbapenem-resistant enterobacteriaceae (CRE) infection among rectal carriers: A meta-analysis of incidence, risk factors and their association with geographic region and age. *Int J Antimicrob Agents* 2024; 64: 107335.

- ⁶³ Willems RPJ, van Dijk K, Vehreschild MJGT, Biehl LM, Ket JCF, Remmelzwaal S, Vandenbroucke-Grauls CMJE. Incidence of infection with multidrug-resistant Gram-negative bacteria and vancomycin-resistant enterococci in carriers: a systematic review and meta-regression analysis. *Lancet Infect Dis.* 2023; 23: 719-731.
- ⁶⁴ Tischendorf J, de Avila RA, Safdar N. Risk of infection following colonization with carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: A systematic review. *Am J Infect Control.* 2016; 44: 539-543.
- ⁶⁵ Harris AD, Jackson SS, Robinson G, Pineles L, Leekha S, Thom KA, Wang Y, Doll M, Pettigrew MM, Johnson JK. *Pseudomonas aeruginosa* Colonization in the Intensive Care Unit: Prevalence, Risk Factors, and Clinical Outcomes. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2016; 37: 544-548.
- ⁶⁶ Woodhouse EW, Alsoubani M, Roach DJ, Flynn DB, LaValley M, Sheridan K, Hooper DC, Fowler VG Jr, Duffy EM, Grossman TH. Infection Risk Associated With Colonization by Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacteria: An Umbrella Review and Meta-analysis. *Open Forum Infect Dis.* 2025 Jul 2;12(7):ofaf365.
- ⁶⁷ Heath MR, Fan W, Leu CS, Gomez-Simmonds A, Lodise T, Freedberg DE. Gut colonization with multidrug resistant organisms in the intensive care unit: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2024 Jun 28; 28 (1): 211.
- ⁶⁸ Karampatakis T, Tsergouli K, Iosifidis E, Antachopoulos C, Karapanagiotou A, Karyoti A, Gritsi-Gerogianni N, Tsakris A, Roilides E. Impact of active surveillance and infection control measures on carbapenem-resistant Gram-negative bacterial colonization and infections in intensive care. *J Hosp Infect.* 2018; 99: 396-404.
- ⁶⁹ Verdugo-Paiva F, Otaiza F, Roson-Rodríguez P, Rojas-Gomez AM, Galas M, El Omeiri N, Fuentes Y, Rada G, Ramón-Pardo P. Effects of screening strategies to detect carbapenem-resistant gram-negative bacteria: A systematic review. *Am J Infect Control.* 2022; 50: 1381-1388.
- ⁷⁰ Escribano P, Guinea J. Fluconazole-resistant *Candida parapsilosis*: A new emerging threat in the fungi arena. *Front Fungal Biol.* 2022 Oct 24;3:1010782.
- ⁷¹ Ruiz-Gaitán A, Moret AM, Tasiás-Pitarch M, Aleixandre-López AI, Martínez-Morel H, Calabuig E, Salavert-Lletí M, Ramírez P, López-Hontangas JL, Hagen F, Meis JF, Mollar-Maseres J, Pemán J. An outbreak due to *Candida auris* with prolonged colonisation and candidaemia in a tertiary care European hospital. *Mycoses.* 2018; 61(7):498-505.
- ⁷² Salmanton-García J, Almeida JN Jr, Colombo AL. *Candidozyma auris* (formerly *Candida auris*): Resistant, long-lasting, and everywhere. *Clin Microbiol Infect.* 2026 Jan 2:S1198-743X(25)00633-0.
- ⁷³ Abella Álvarez A, Janeiro Lumbreras D, Lobo Valbuena B, Naharro Abellán A, Torrejón Pérez I, Enciso Calderón V, Varillas Delgado D, Conejo Márquez I, García Manzanedo S, López de la Oliva Calvo L, García Arias M, Gordo Vidal F. Analysis of the predictive value of preventive isolation criteria in the intensive care unit. *Med Intensiva (Engl Ed).* 2021; 45: 205-210
- ⁷⁴ Carvalho-Brugger S, Miralbés Torner M, Jiménez Jiménez G, Badallo O, Álvares Lerma F, Trujillano J, Nuvials Casals FX, Palomar M. Preventive isolation criteria for the detection of multidrug-resistant bacteria in patients admitted to the Intensive Care Unit: A multicenter study within the Zero Resistance program. *Med Intensiva (Engl Ed).* 2023; 47: 629-637.
- ⁷⁵ Kreitmann L, Vasseur M, Jermoumi S, Perche J, Richard JC, Wallet F, Chabani M, Nourry E, Garçon P, Zerbib Y, Van Grunderbeeck N, Vinsonneau C, Preda C, Labreuche J, Nseir S. Relationship between immunosuppression and intensive care unit-acquired colonization and infection related to multidrug-resistant bacteria: a prospective multicenter cohort study. *Intensive Care Med.* 2023 Feb;49(2):154-165.
- ⁷⁶ Grohs P, Vilfaillot A, Zahar JR, Barbut F, Frange P, Casetta A, Moulin V, Lawrence C, Baune P, Bourgeois C, Bouffier A, Laussucq C, Sienzonit L, Picard S, Podglajen I, Kassis-Chikhani N. *J Antimicrob Chemother.* 2022; 77: 2667-2678.
- ⁷⁷ Boldt AC, Schwab F, Rohde AM, Kola A, Bui MT, Martin N, Kipnis M, Schröder C, Leistner R, Wiese-Posselt M, Zweigner J, Gastmeier P, Denkel LA. Admission prevalence of colonization with third-generation cephalosporin-resistant Enterobacteriaceae and subsequent infection rates in a German university hospital. *PLoS One.* 2018 Aug 1;13(8):e0201548.
- ⁷⁸ Ruiz J, Gordon M, Villarreal E, Frassetto J, Sánchez MÁ, Martín M, Castellanos Á, Ramirez P. Influence of antibiotic pressure on multi-drug resistant *Klebsiella pneumoniae* colonisation in critically ill patients. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2019 Feb 14; 8: 38.
- ⁷⁹ Fernández-Martínez NF, Cárcel-Fernández S, De la Fuente-Martos C, Ruiz-Montero R, Guzmán-Herrador BR, León-López R, Gómez FJ, Guzmán-Puche J, Martínez-Martínez L,

- Salcedo-Leal I. Risk Factors for Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacteria Carriage upon Admission to the Intensive Care Unit. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Jan 18;19(3):1039.
- ⁸⁰ Bar Ilan M, Kjerulf A. Who should be screened for carbapenemase-producing Enterobacteriaceae and when? A systematic review. *J Hosp Infect*. 2023; 142:74-87.
- ⁸¹ Tato M, Ruiz-Garbajosa P, Traczewski M, Dodgson A, McEwan A, Humphries R, Hindler J, Veltman J, Wang H, Cantón R. Multisite Evaluation of Cepheid Xpert Carba-R Assay for Detection of Carbapenemase-Producing Organisms in Rectal Swabs *J Clin Microbiol*. 2016; 54: 1814-1819.
- ⁸² Saliba R, Aho-Glélé LS, Karam-Sarkis D, Zahar JR. Evaluation of polymerase chain reaction assays for direct screening of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae from rectal swabs: a diagnostic meta-analysis. *J Hosp Infect*. 2020 Mar;104(3):381-389.
- ⁸³ Ko YJ, Kim J, Kim HN, Yoon SY, Lim CS, Lee CK. Diagnostic performance of the Xpert Carba-R assay for active surveillance of rectal carbapenemase-producing organisms in intensive care unit patients. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2019 Jul 29;8:127.
- ⁸⁴ Cury AP, Almeida Junior JN, Costa SF, Salomão MC, Boszczowski Í, Duarte AJS, Rossi F. Diagnostic performance of the Xpert Carba-R™ assay directly from rectal swabs for active surveillance of carbapenemase-producing organisms in the largest Brazilian University Hospital. *J Microbiol Methods*. 2020;171:105884
- ⁸⁵ Carranza A, Chueca N, De Salazar A, Peña A, Yuste E, García F, Colmenero M. Validation of a rapid molecular detection test for gram-negative multidrug-resistant bacteria in rectal swabs upon admission of patients to the intensive care unit. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2024 Jun;109(2):116250.
- ⁸⁶ Holzknicht BJ, Hansen DS, Nielsen L, Kailow A, Jarløv JO. Screening for vancomycin-resistant enterococci with Xpert® vanA/vanB: diagnostic accuracy and impact on infection control decision making. *New Microbes New Infect*. 2017; 16: 54-59.
- ⁸⁷ Keidar-Friedman D, Gil L, Tsur A, Brosh-Nissimov T, Carmeli Y, Rosenfeld BD, Sorek N. Evaluation of sample pooling using Xpert Carba-R and Xpert vanA/vanB PCR for screening of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae and vancomycin-resistant Enterococcus colonization. *Microbiol Spectr*. 2025 Oct 7;13(10):e0108025.
- ⁸⁸ Durmaz G, Sancı O, Oz Y, Guven K, Kiremitci A, Aksit F. Methicillin-resistant *S. aureus* colonization in intensive care unit patients: Early identification and molecular typing. *J Infect Dev Ctries*. 2016; 10: 465-471.
- ⁸⁹ Wu PJ, Jeyaratnam D, Tosas O, Cooper BS, French GL. Point-of-care universal screening for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a cluster-randomized cross-over trial. *J Hosp Infect* 2017;95:245–252.
- ⁹⁰ Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, Harbarth S, Hindler JF, Kahlmeter G, Olsson-Liljequist B, Paterson DL, Rice LB, Stelling J, Struelens MJ, Vatopoulos A, Weber JT, Monnet DL. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect*. 2012 Mar;18(3):268-2281.
- ⁹¹ Kadri SS, Adjemian J, Lai YL, et al; National Institutes of Health Antimicrobial Resistance Outcomes Research Initiative. Difficult-to-treat resistance in gram-negative bacteremia at 173 US hospitals: retrospective cohort analysis of prevalence, predictors, and outcome of resistance to all first-line agents. *Clin Infect Dis* 2018; 67:1803–1814.
- ⁹² Kahlmeter G; EUCAST Steering Committee. EUCAST proposes to change the definition and usefulness of the susceptibility category 'Intermediate'. *Clin Microbiol Infect*. 2017 Dec;23(12):894-895.
- ⁹³ 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; available at: <http://www.cdc.gov/niosh/docket/archive/pdfs/NIOSH-219/0219-010107-siegel.pdf>.
- ⁹⁴ <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/directory-guidance-prevention-and-control/prevention-and-control-infections>
- ⁹⁵ Guy M, Vanhems P, Dananché C, Perraud M, Regard A, Hulin M, Dauwalder O, Bertrand X, Crozon-Clauzel J, Floccard B, Argaud L, Cassier P, Bénet T. Outbreak of pulmonary *Pseudomonas aeruginosa* and *Stenotrophomonas maltophilia* infections related to contaminated bronchoscope suction valves, Lyon, France, 2014 Euro Surveill. 2016 Jul 14; 21 (28).

-
- ⁹⁶ Kanaujia R, Bandyopadhyay A, Biswal M, Sahni N, Kaur K, Vig S, Sharma V, Angrup A, Yaddanapudi LN, Ray P. Colonization of the central venous catheter by *Stenotrophomonas maltophilia* in an ICU setting: An impending outbreak managed in time *Am J Infect Control*. 2022; 50: 663-667
- ⁹⁷ Cristina ML, Sartini M, Ottria G, Schinca E, Adriano G, Innocenti L, Lattuada M, Tigano S, Usiglio D, Del Puente F. *Stenotrophomonas maltophilia* Outbreak in an ICU: Investigation of Possible Routes of Transmission and Implementation of Infection Control Measures *Pathogens*. 2024 Apr 29;13(5):369.
- ⁹⁸ Erinmez M, Aşkın FN, Zer Y. *Stenotrophomonas maltophilia* outbreak in a university hospital: epidemiological investigation and literature review of an emerging healthcare-associated infection. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2024 Jul 29;66:e46.
- ⁹⁹ Alvarez-Lerma F, Gasulla Guillermo M, Abad Peruga V, Pueyo Pont MJ, Tarragó Eixarch E. Effectiveness of contact isolation in the control of multiresistant bacteria in an intensive care service. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2002; 20: 57-63.
- ¹⁰⁰ Sansom SE, Gussin GM, Schoeny M, Singh RD, Adil H, Bell P, Benson EC, Bittencourt CE, Black S, Del Mar Villanueva Guzman M, Froilan MC, Fukuda C, Barsegyan K, Gough E, Lyman M, Makhija J, Marron S, Mikhail L, Noble-Wang J, Pacilli M, Pedroza R, Saavedra R, Sexton DJ, Shimabukuro J, Thotapalli L, Zahn M, Huang SS, Hayden MK. Rapid Environmental Contamination With *Candida auris* and Multidrug-Resistant Bacterial Pathogens Near Colonized Patients. *Clin Infect Dis*. 2024 May 15;78(5):1276-1284.
- ¹⁰¹ Nair R, Perencevich EN, Goto M, Livorsi DJ, Balkenende E, Kiscaden E, Schweizer ML Patient care experience with utilization of isolation precautions: systematic literature review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2020; 26: 684-695.
- ¹⁰² Haverkate MR, Derde LP, Brun-Buisson C, Bonten MJ, Bootsma MC. Duration of colonization with antimicrobial-resistant bacteria after ICU discharge. *Intensive Care Med*. 2014; 40: 564-571.
- ¹⁰³ Herrera S, Torralbo B, Herranz S, Bernal-Maurandi J, Rubio E, Pitart C, Fortes I, Valls S, Rodríguez L, Santana G, Bodro M, Garcia-Vidal C, Hernández-Meneses M, Puerta P, Morata L, Villella A, Bertran MJ, Brey M, Soriano A, Del Río A, Martínez JA. Carriage of multidrug-resistant Gram-negative bacilli: duration and risk factors. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2023; 42: 631-638.
- ¹⁰⁴ Monardo R, Mojica MF, Ripa M, Aitken SL, Bonomo RA, van Duin D How do I manage a patient with *Stenotrophomonas maltophilia* infection? *Clin Microbiol Infect* 2025; 31:1291-1297.
- ¹⁰⁵ Zahar JR, Poirel L, Dupont C, Fortineau N, Nassif X, Nordmann P. About the usefulness of contact precautions for carriers of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *BMC Infect Dis*. 2015 Nov 12;15:512.
- ¹⁰⁶ Gurieva T, Dautzenberg MJD, Gniadkowski M, Derde LPG, Bonten MJM, Bootsma MCJ. The Transmissibility of Antibiotic-Resistant Enterobacteriaceae in Intensive Care Units. *Clin Infect Dis*. 2018 Feb 1;66(4):489-493.
- ¹⁰⁷ Tschudin-Sutter S, Lucet J-C, Mutters NT, Tacconelli E, Zahar JR, Harbarth S. Contact precautions for preventing nosocomial transmission of ESBL-producing *Escherichia coli*—a point/counterpoint review. *Clin Infect Dis* 2017; 65:342–347.
- ¹⁰⁸ Repessé X, Artiguenave M, Paktoris-Papine S, Espinasse F, Dinh A, Charron C, El Sayed F, Geri G, Vieillard-Baron A. Epidemiology of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in an intensive care unit with no single rooms. *Ann Intensive Care*. 2017 Dec;7(1):73.
- ¹⁰⁹ Denkelt LA, Maechler F, Schwab F, Kola A, Weber A, Gastmeier P, Pfäfflin F, Weber S, Werner G, Pfeifer Y, Pietsch M, Leistner R. Infections caused by extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae after rectal colonization with ESBL-producing *Escherichia coli* or *Klebsiella pneumoniae*. *Clin Microbiol Infect*. 2020; 26: 1046-1051.
- ¹¹⁰ Fleury E, Herrmann JL, Guillemot D, Temime L, Opatowski L; i-Bird Study group. Close proximity interactions support transmission of ESBL-K. pneumoniae but not ESBL-E. coli in healthcare settings. *PLoS Comput Biol*. 2019 May 30;15(5):e1006496.
- ¹¹¹ 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. CDC. (Last update: September 2024). Disponible en: <https://www.cdc.gov/infection-control/hcp/isolation/isolation-precautions/index.html>. (Consultado el 25 de julio 2025)

- ¹¹² Nulens E. Guide to infection control in the healthcare setting. Isolation of communicable diseases. International Society for Infectious Diseases. (last updated: February 2018). Disponible en: <https://isid.org/guide/infectionprevention/isolation-of-communicable-diseases/>. Consultado el 25 de julio 2025)
- ¹¹³ National Health and Medical Research Council (2019) Australian Guidelines for the Prevention and Control of Infection in Healthcare. Canberra: Commonwealth of Australia. Disponible en: www.nhmrc.gov.au/health-advice/public-health/preventing-infection. (Consultado 25 de julio 2025)
- ¹¹⁴ Loveday HP, Wilson JA, Pratt RJ, Golsorkhi M, Tingle A, Bak A, Browne J, Prieto J, Wilcox M, UK Department of Health. epic3: national evidence-based guidelines for preventing healthcare-associated infections in NHS hospitals in England. J Hosp Infect. 2014 Jan;86 Suppl 1:S1-70.
- ¹¹⁵ Mitchell BG, Fasugba O, Russo PL. Where is the strength of evidence? A review of infection prevention and control guidelines. J Hosp Infect. 2020; 105:242-251.
- ¹¹⁶ Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad. Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos 2025-2027. (PRAN). Mayo 2025. Disponible en: <https://www.resistenciaantibioticos.es/sites/default/files/2025-05/Plan%20Nacional%20frente%20a%20la%20Resistencia%20a%20los%20Antibi%C3%B3ticos%202025-2027%20%28Documento%20de%20trabajo%29.pdf>. (Consultado julio 2025)
- ¹¹⁷ Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad. Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos. Recomendaciones sobre precauciones estándar y precauciones basadas en la transmisión de microorganismos. (2017). Disponible en: [Línea estratégica III PREVENCIÓN - 1.1 Recomendaciones sobre precauciones estándar y precauciones basadas en la transmisión de microorganismos](#) (Consultado el 25 de julio 2025)
- ¹¹⁸ <https://seguridaddelpaciente.sanidad.gob.es/practicasSeguras/higieneDeManos/programa.htm> (Consultado el 25 de julio 2025)
- ¹¹⁹ World Health Organization. WHO guidelines on hand hygiene in health care: first global patient safety challenge: clean care is safer care. Geneva, Switzerland: World Health Organization, Patient Safety; 2009. Disponible en: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/44102/9789241597906_eng.pdf?sequence=1
- ¹²⁰ Sax H, Allegranzi B, Uckay I, Larson E et al. My five moments for hand hygiene: a user-centred design approach to understand, train, monitor and report hand hygiene. J Hosp Infect. 2007; 67: 9 – 21.
- ¹²¹ Enhanced performance feedback and patient participation to improve hand hygiene compliance of health care workers in the setting of established multimodal promotion: a single-centre, cluster randomised controlled trial. Lancet Infect Dis. 2016;16: 1345-1355.
- ¹²² Gould DJ, Moralejo D, Drey N, Chudleigh JH, Taljaard M. Interventions to improve hand hygiene compliance in patient care. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Sep 1;9(9):CD005186.
- ¹²³ Moralejo D, El Dib R, Prata RA, Barretti P, Corrêa I. Improving adherence to Standard Precautions for the control of health care-associated infections. Cochrane Database Syst Rev. 2018 Feb 26;2(2):CD010768.
- ¹²⁴ Peters A, Schmid MN, Parneix P, Lebowitz D, de Kraker M, Sauser J, et al. Impact of environmental hygiene interventions on healthcare-associated infections and patient colonization: a systematic review. Antimicrob Resist Infect Control. 2022;11(1):38.
- ¹²⁵ Mitchell BG, Hall L, White N, Barnett AG, Halton K, Paterson DL, Riley TV, Gardner A, Page K, Farrington A, Gericke CA, Graves N. An environmental cleaning bundle and health-care-associated infections in hospitals (REACH): a multicentre, randomised trial. Lancet Infect Dis. 2019 Apr;19(4):410-418.
- ¹²⁶ Browne K, White NM, Russo PL, Cheng AC, Stewardson AJ, Matterson G, Tehan PE, Graham K, Amin M, Northcote M, Kiernan M, King J, Brain D, Mitchell BG. Investigating the effect of enhanced cleaning and disinfection of shared medical equipment on health-care-associated infections in Australia (CLEEN): a stepped-wedge, cluster randomised, controlled trial. Lancet Infect Dis. 2024 Dec;24(12):1347-1356.
- ¹²⁷ 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 Nov;91(3):211-217.

- ¹²⁸ Mitchell BG, McDonagh J, Dancer SJ, Ford S, Sim J, Thottiyil Sultanmuhammed Abdul Khadar B, Russo PL, Maillard JY, Rawson H, Browne K, Kiernan M. Risk of organism acquisition from prior room occupants: An updated systematic review. *Infect Dis Health*. 2023 Nov;28(4):290-297
- ¹²⁹ Xu H, Jin H, Zhao L, Wei X, Hu L, Shen L, Wei L, Xie L, Kong Q, Wang Y, Ni X. A randomized, double-blind comparison of the effectiveness of environmental cleaning between infection control professionals and environmental service workers. *Am J Infect Control*. 2015 Mar 1;43(3):292-294.
- ¹³⁰ Ziegler MJ, Babcock HH, Welbel SF, Warren DK, Trick WE, Tolomeo P, et al. Stopping Hospital Infections With Environmental Services (SHINE): A Cluster-randomized Trial of Intensive Monitoring Methods for Terminal Room Cleaning on Rates of Multidrug-resistant Organisms in the Intensive Care Unit. *Clin Infect Dis*. 2022 Sep 30;75(7):1217-1223.
- ¹³¹ Anderson DJ, Chen LF, Weber DJ, Moehring RW, Lewis SS, Triplett PF, Blocker M, Becherer P, Schwab JC, Knelson LP, Lokhnygina Y, Rutala WA, Kanamori H, Gergen MF, Sexton DJ; CDC Prevention Epicenters Program. Enhanced terminal room disinfection and acquisition and infection caused by multidrug-resistant organisms and *Clostridium difficile* (the Benefits of Enhanced Terminal Room Disinfection study): a cluster-randomised, multicentre, crossover study. *Lancet*. 2017 Feb 25;389(10071):805-814.
- ¹³² Teerawattanapong N, Kengkla K, Dilokthornsakul P, Saokaew S, Apisarntharak A, Chaiyakunapruk N. Prevention and Control of Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacteria in Adult Intensive Care Units: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2017 May 15;64(suppl_2):S51-S60.
- ¹³³ Marra AR, Schweizer ML, Edmond MB. No-Touch Disinfection Methods to Multidrug-Resistant Organism Infections: A Systematic Review and Meta-analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2018 Jan;39(1):20-31.
- ¹³⁴ Gülsoy Z, Karagozoglu S. The efficiency of cleaning in intensive care units: A systematic review. *Enferm Intensiva (Engl Ed)*. 2022 Apr-Jun;33(2):92-106.
- ¹³⁵ Schechner V, Lerner AO, Temkin E, Carmeli Y. Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* load in patients and their environment: the importance of detecting carriers. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2023. doi: 10.1017/ice.2023.39.
- ¹³⁶ Weber DJ, Anderson D, Rutala WA. The role of the surface environment in healthcare-associated infections. *Curr Opin Infect Dis*. 2013; 26(4):338-44.
- ¹³⁷ Carling PC, Parry MF, Bruno-Murtha LA, Dick B. Improving environmental hygiene in 27 intensive care units to decrease multidrug-resistant bacterial transmission. *Crit Care Med*. 2010; 38: 1054-9.
- ¹³⁸ Hamed NMH, Deif OA, El-Zoka AH, Abdel-Atty MM, Hussein MF. The impact of enhanced cleaning on bacterial contamination of the hospital environmental surfaces: a clinical trial in critical care unit in an Egyptian hospital. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2024 Nov 19;13(1):138.
- ¹³⁹ Huang J, Cui C, Zhou S, Chen M, Wu H, Jin R, Chen X. Impact of multicenter unified enhanced environmental cleaning and disinfection measures on nosocomial infections among patients in intensive care units. *J Int Med Res*. 2020 Aug;48(8):300060520949766.
- ¹⁴⁰ Verhougstraete M, Cooksey E, Walker JP, Wilson AM, Lewis MS, Yoder A, Elizondo-Craig G, Almoslem M, Forsyia E, Weir MH. Impact of terminal cleaning in rooms previously occupied by patients with healthcare-associated infections. *PLoS One*. 2024 Jul 10;19(7):e0305083.
- ¹⁴¹ Chen W, Cao Q, Li S, Li H, Zhang W. Impact of daily bathing with chlorhexidine gluconate on ventilator associated pneumonia in intensive care units: a meta-analysis. *J Thorac Dis*. 2015 Apr;7(4):746-53.
- ¹⁴² Afonso E, Blot K, Blot S. Prevention of hospital-acquired bloodstream infections through chlorhexidine gluconate-impregnated washcloth bathing in intensive care units: a systematic review and meta-analysis of randomised crossover trials. *Euro Surveill*. 2016 Nov 17;21(46):30400.
- ¹⁴³ Frost SA, Alogso MC, Metcalfe L, Lynch JM, Hunt L, Sanghavi R, Alexandrou E, Hillman KM. Chlorhexidine bathing and health care-associated infections among adult intensive care patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2016 Nov 23;20(1):379.
- ¹⁴⁴ Frost SA, Hou YC, Lombardo L, Metcalfe L, Lynch JM, Hunt L, Alexandrou E, Brennan K, Sanchez D, Aneman A, Christensen M. Evidence for the effectiveness of chlorhexidine bathing and health care-associated infections among adult intensive care patients: a trial sequential meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2018 Dec 19;18(1):679.

- ¹⁴⁵ Patel A, Parikh P, Dunn AN, Otter JA, Thota P, Fraser TG, Donskey CJ, Deshpande A. Effectiveness of daily chlorhexidine bathing for reducing gram-negative infections: A meta-analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2019 Apr;40(4):392-399.
- ¹⁴⁶ Musuuza JS, Guru PK, O'Horo JC, Bongiorno CM, Korobkin MA, Gangnon RE, Safdar N. The impact of chlorhexidine bathing on hospital-acquired bloodstream infections: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2019 May 14;19(1):416.
- ¹⁴⁷ Esarte J, Mujika A. [Chlorhexidine bathing in intensive care units for the prevention of nosocomial infections. A systematic review]. *An Sist Sanit Navar.* 2022 Dec 28;45(3):e1027.
- ¹⁴⁸ Peixoto EAC, Poveda VB, Gnatta JR, Oliveira RA. Bathing with wipes impregnated with chlorhexidine gluconate to prevent central line-associated bloodstream infection in critically ill patients: A systematic review with meta-analysis. *Am J Infect Control.* 2024 Jun;52(6):731-738.
- ¹⁴⁹ Knoester M, de Boer MG, Maarleveld JJ, Claas EC, Bernards AT, de Jonge E, van Dissel JT, Veldkamp KE. An integrated approach to control a prolonged outbreak of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in an intensive care unit. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20: O207-15
- ¹⁵⁰ Mullié C, Lemonnier D, Adjidé CC, Maizel J, Mismacque G, Cappe A, Carles T, Pierson-Marchandise M, Zerbib Y. Nosocomial outbreak of monoclonal VIM carbapenemase-producing *Enterobacter cloacae* complex in an intensive care unit during the COVID-19 pandemic: an integrated approach. *J Hosp Infect.* 2022 Feb;120:48-56.
- ¹⁵¹ Stock NK, Petráš P, Melter O, Kapounová G, Vopalková P, Kubele J, Vaniš V, Tkadlec J, Bukáčková E, Machová I, Jindrák V Importance of Multifaceted Approaches in Infection Control: A Practical Experience from an Outbreak Investigation. *PLoS One.* 2016 Jun 20;11(6):e0157981.
- ¹⁵² Baier C, Ipaktchi R, Ebadi E, Limbourg A, Mett TR, Vogt PM, Bange FC. A multimodal infection control concept in a burn intensive care unit - lessons learnt from a meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* outbreak. *J Hosp Infect.* 2018; 98: 127-133.
- ¹⁵³ Woźniak A, Janc J, Łysenko L, et al. How to defeat multidrug-resistant bacteria in intensive care units. a lesson from the COVID-19 Pandemic. Prevention, Reservoirs, and Implications for Clinical Practice. *Int J Med Sci* 2024; 21:530–539.
- ¹⁵⁴ Ben-David D, Cohen Y, Levi G, Keren-Paz A, Tasher D, Zandman-Goddard G, Schwartz O, Maor Y. Contribution of active surveillance cultures to the control of hospital-acquired carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in an endemic hospital setting. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2024; 45: 188-195.
- ¹⁵⁵ Fucini GB, Geffers C, Schwab F, Behnke M, Sunder W, Moellmann J, Gastmeier P. Sinks in patient rooms in ICUs are associated with higher rates of hospital-acquired infection: a retrospective analysis of 552 ICUs. *J Hosp Infect.* 2023; 139:99-105.
- ¹⁵⁶ Anantharajah A, Goormaghtigh F, Nguvuyila Mantu E, Güler B, Bearzatto B, Momal A, Werion A, Hantson P, Kabamba-Mukadi B, Van Bambeke F, Rodriguez-Villalobos H, Verroken A. Long-term intensive care unit outbreak of carbapenemase-producing organisms associated with contaminated sink drains. *J Hosp Infect.* 2024; 143:38-47.
- ¹⁵⁷ Kizny Gordon AE, Mathers AJ, Cheong EYL, Gottlieb T, Kotay S, Walker AS, Peto TEA, Crook DW, Stoesser N. The Hospital Water Environment as a Reservoir for Carbapenem-Resistant Organisms Causing Hospital-Acquired Infections-A Systematic Review of the Literature. *Clin Infect Dis* 2017 ; 64: 1435-1444.
- ¹⁵⁸ Volling C, Mataseje L, Graña-Miraglia L, Hu X, Anceva-Sami S, Coleman BL, Downing M, Hota S, Jamal AJ, Johnstone J, Katz K, Leis JA, Li A, Mahesh V, Melano R, Muller M, Nayani S, Patel S, Paterson A, Pejkovska M, Ricciuto D, Sultana A, Vikulova T, Zhong Z, McGeer A, Guttman DS, Mulvey MR. Epidemiology of healthcare-associated *Pseudomonas aeruginosa* in intensive care units: are sink drains to blame? *J Hosp Infect* 2024; 148:77-86.
- ¹⁵⁹ Vergara-López S, Domínguez MC, Conejo MC, Pascual Á, Rodríguez-Baño J. Wastewater drainage system as an occult reservoir in a protracted clonal outbreak due to metallo- β -lactamase-producing *Klebsiella oxytoca*. *Clin Microbiol Infect.* 2013; 19: E490-8.
- ¹⁶⁰ Qiao F, Wei L, Feng Y, Ran S, Zheng L, Zhang Y, Xiang Q, Liu Y, Wu X, Duan X, Zhang W, Li Q, Guo H, Huang W, Zhu S, Wen H, Zong Z. Handwashing Sink Contamination and Carbapenem-resistant *Klebsiella* Infection in the Intensive Care Unit: A Prospective Multicenter Study. *Clin Infect Dis.* 2020 Dec 23;71(Suppl 4): S379-S385.
- ¹⁶¹ Lemarié C, Legeay C, Mahieu R, Moal F, Ramont C, Kouatchet A, Eveillard M. Long-term contamination of sink drains by carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* in three intensive care units: characteristics and transmission to patients. *J Hosp Infect.* 2021 Jun;112:16-20.

- ¹⁶² Regev-Yochay G, Smollan G, Tal I, Pinas Zade N, Haviv Y, Nudelman V, Gal-Mor O, Jaber H, Zimlichman E, Keller N, Rahav G. Sink traps as the source of transmission of OXA-48-producing *Serratia marcescens* in an intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2018; 39: 1307-1315.
- ¹⁶³ Jung J, Choi HS, Lee JY, Ryu SH, Kim SK, Hong MJ, Kwak SH, Kim HJ, Lee MS, Sung H, Kim MN, Kim SH. Outbreak of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae associated with a contaminated water dispenser and sink drains in the cardiology units of a Korean hospital. *J Hosp Infect*. 2020 Apr;104(4):476-483.
- ¹⁶⁴ Anantharajah A, Goormaghtigh F, Nguvuyla Mantu E, Güler B, Bearzatto B, Momal A, Werion A, Hantson P, Kabamba-Mukadi B, Van Bambeke F, Rodriguez-Villalobos H, Verroken A. Long-term intensive care unit outbreak of carbapenemase-producing organisms associated with contaminated sink drains. *J Hosp Infect*. 2024; 143:38-47.
- ¹⁶⁵ Bourigault C, Andreo A, Mangeant R, Le Gallou F, Marquot G, Demeure Dit Latte D, Mahé PJ, Birgand G, Bidon C, Asehnoune K, Corvec S, Lepelletier D. Hospital outbreak of NDM-producing *Klebsiella pneumoniae* in a surgical intensive care unit: Sink traps as the causing source of epidemic strain resurgence. *Am J Infect Control* 2025; 53:648-651.
- ¹⁶⁶ Carling PC Wastewater drains: epidemiology and interventions in 23 carbapenem-resistant organism outbreaks. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2018; 39: 972-979.
- ¹⁶⁷ Anantharajah A, Goormaghtigh F, Nguvuyla Mantu E, Güler B, Bearzatto B, Momal A, Werion A, Hantson P, Kabamba-Mukadi B, Van Bambeke F, Rodriguez-Villalobos H, Verroken A. Long-term intensive care unit outbreak of carbapenemase-producing organisms associated with contaminated sink drains. *J Hosp Infect*. 2024; 143:38-47.
- ¹⁶⁸ Schärer V, Meier MT, Schuepbach RA, Zinkernagel AS, Boumassoud M, Chakrakodi B, Brugger SD, Fröhlich MR, Wolfensberger A, Sax H, Kuster SP, Schreiber PW. An intensive care unit outbreak with multi-drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* - spotlight on sinks. *J Hosp Infect*. 2023; 139:161-167.
- ¹⁶⁹ Chico-Sánchez P, Gras-Valentí P, Algado-Sellés N, Jiménez-Sepúlveda N, Rodríguez-Díaz JC, Merino-deLucas E, Galiana-Ivars M, Fuster-Pérez M, Cartagena-Llopis L, Balboa-Esteve S, Cánovas-Jávega S, Esclapez-Martínez A, Moneris-Palmer M, Cerezo-Milán P, Sánchez-Payá J, Ronda-Pérez E. Effectiveness of the systematic use of antimicrobial filters in the water taps of critical care units for the prevention of healthcare-associated infections with *Pseudomonas aeruginosa*. *Am J Infect Control* 2022; 50: 435-439.
- ¹⁷⁰ Mathers AJ, Vegesana K, German Mesner I, Barry KE, Pannone A, Baumann J, Crook DW, Stoesser N, Kotay S, Carroll J, Sifri CD Intensive Care Unit Wastewater Interventions to Prevent Transmission of Multispecies *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-Producing Organisms. *Clin Infect Dis*. 2018 ; 67(2):171-178.
- ¹⁷¹ de Jonge E, de Boer MGJ, van Essen EHR, Dogterom-Ballering HCM, Veldkamp KE. Effects of a disinfection device on colonization of sink drains and patients during a prolonged outbreak of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in an intensive care unit. *J Hosp Infect* 2019; 102: 70-74.
- ¹⁷² Piedrahita CT, Cadnum JL, Jencson AL, Shaikh AA, Ghannoum MA, Donskey CJ. Environmental Surfaces in Healthcare Facilities are a Potential Source for Transmission of *Candida auris* and Other *Candida* Species. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2017; 38: 1107-1109.
- ¹⁷³ Kumar J, Eilertson B, Cadnum JL, Whitlow CS, Jencson AL, Safdar N, Krein SL, Tanner WD, Mayer J, Samore MH, Donskey CJ. Environmental Contamination with *Candida* Species in Multiple Hospitals Including a Tertiary Care Hospital with a *Candida auris* Outbreak. *Pathog Immun*. 2019; 4: 260-270.
- ¹⁷⁴ Ward MJ, Goncheva M, Richardson E, McAdam PR, Raftis E, Kearns A, Daum RS, David MZ, Lauderdale TL, Edwards GF, Nimmo GR, Coombs GW, Huijsdens X, Woolhouse ME, Fitzgerald JR. Identification of source and sink populations for the emergence and global spread of the East-Asia clone of community-associated MRSA. *Genome Biol*. 2016 Jul 26;17(1):160.
- ¹⁷⁵ McDermott H, Skally M, O'Rourke J, Humphreys H, Fitzgerald-Hughes D. Vancomycin-Resistant Enterococci (VRE) in The Intensive Care Unit in a Nonoutbreak Setting: Identification of Potential Reservoirs and Epidemiological Associations Between Patient and Environmental VRE. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2018 Jan;39(1):40-45.

-
- ¹⁷⁶ Kotay S, Chai W, Guilford W, Barry K, Mathers AJ. Spread from the sink to the patient: in situ study using green fluorescent protein (GFP)- expressing *Escherichia coli* to model bacterial dispersion from handwashing sink-trap reservoirs. *Appl Environ Microbiol* 2017;83(8):e03327–16.
- ¹⁷⁷ Aranega-Bou P, George RP, Verlander NQ, Paton S, Bennett A, Moore G; TRACE Investigators' Group. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae dispersal from sinks is linked to drain position and drainage rates in a laboratory model system. *J Hosp Infect.* 2019; 102: 63-69.
- ¹⁷⁸ Hopman J, Tostmann A, Wertheim H, Bos M, Kolwijck E, Akkermans R, Sturm P, Voss A, Pickkers P, Vd Hoeven H. Reduced rate of intensive care unit acquired gram-negative bacilli after removal of sinks and introduction of 'water-free' patient care. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2017 Jun 10;6:59.
- ¹⁷⁹ Low JM, Chan M, Low JL, Chua MCW, Lee JH. The impact of sink removal and other water-free interventions in intensive care units on water-borne healthcare-associated infections: a systematic review. *J Hosp Infect.* 2024; 150:61-71.
- ¹⁸⁰ Tajeddin E, Rashidan M, Razaghi M, Javadi SS, Sherafat SJ, Alebouyeh M, Sarbazi MR, Mansouri N, Zali MR. The role of the intensive care unit environment and health-care workers in the transmission of bacteria associated with hospital acquired infections. *J Infect Public Health* 2016; 9: 13-23.
- ¹⁸¹ Liu H, Fei CN, Zhang Y, Liu GW, Liu J, Dong J. Presence, distribution and molecular epidemiology of multi-drug-resistant Gram-negative bacilli from medical personnel of intensive care units in Tianjin, China, 2007-2015. *J Hosp Infect* 2017; 96: 101-110.
- ¹⁸² Dickstein Y, Edelman R, Dror T, Hussein K, Bar-Lavie Y, Paul M. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae colonization and infection in critically ill patients: a retrospective matched cohort comparison with non-carriers. *J Hosp Infect.* 2016 Sep;94(1):54-59.
- ¹⁸³ Adediran TY, Hitchcock S, Johnson JK, Stine OC, Leekha S, Thom KA, Liang Y, Rasko DA, Harris AD. Molecular concordance of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates from healthcare workers and patients. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2023 Apr;44(4):578-588.
- ¹⁸⁴ Abu Radwan M., Ahmad M. The Microorganisms on Nurses' and Health Care Workers' Uniforms in the Intensive Care Units. *Clin. Nurs. Res.* 2019;28:94–106.
- ¹⁸⁵ Goyal S, Khot SC, Ramachandran V, Shah KP, Musher DM. Bacterial contamination of medical providers' white coats and surgical scrubs: A systematic review. *Am J Infect Control.* 2019; 47(8):994-1001.
- ¹⁸⁶ Ulrich N, Gastmeier P, Vonberg RP. Effectiveness of healthcare worker screening in hospital outbreaks with gram-negative pathogens: a systematic review. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2018; 7:36.
- ¹⁸⁷ <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/media/en/publications/Publications/PPS-HAI-antimicrobial-use-EU-acute-care-hospitals-V5-3.pdf>. (Consultado el 8 marzo 2026).