

Ana Fernández-Verdugo¹
Javier Fernández^{1,2}
Dolores Escudero³
Luis Cofiño³
Lorena Forcelledo³
Mauricio Telenti¹
Emilio García-Prieto³
Raquel Rodríguez-García³
Laura Álvarez-García³
Ana Pérez-García¹
Carlos Rodríguez-Lucas¹
Fernando Vazquez^{1,2,4}

Vigilancia epidemiológica para microorganismos multirresistentes en una UCI polivalente

¹Servicio de Microbiología. Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo. España

²Área de Microbiología, Facultad de Medicina, Oviedo, España

³Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo. España

⁴Fundación de Investigación Oftalmológica. Instituto Oftalmológico Fernández-Vega, Oviedo, España

RESUMEN

Introducción. Los microorganismos multirresistentes (MMR) suponen una amenaza para los pacientes ingresados en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCIs). El objetivo de este estudio es analizar los resultados de los cultivos de vigilancia epidemiológica de dichos microorganismos en una de estas unidades.

Material y métodos. UCI polivalente. Análisis retrospectivo, estadística descriptiva. Análisis de cultivos de vigilancia epidemiológica para MMR. Microorganismos estudiados: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM), *Klebsiella pneumoniae* productora de BLEE y/o carbapenemasa (KPBLEE-C) y *Acinetobacter baumannii* multirresistente (ABMR).

Resultados. 1.259 pacientes ingresados. Se analizaron 2.234 muestras (exudado rectal 690, faríngeo 634, nasal 624, cutáneo 286) procedentes de 384 pacientes. La mayor rentabilidad alcanzada con las diferentes muestras para los distintos microorganismos fue: SARM, exudado nasal 79%, nasal + faríngeo 90%. ABMR: faríngeo 80%, faríngeo + rectal 95%. KPBLEE-C: rectal 95%, faríngeo + rectal 98%. De los 384 pacientes 94 (24,4%) estaban colonizados/infectados al ingreso con alguno de estos microorganismos. Durante su estancia, 134 pacientes (10,6% del total de pacientes ingresados) se colonizaron/infectaron por un total de 169 microorganismos. La colonización/infección más precoz fue para SARM (9,2 ± 6,4 días) y la más tardía para enterobacterias productoras de BLEE (18,7 ± 16,4 días).

Conclusiones. El 24,4% de los pacientes estaban colonizados/infectados por MMR al ingreso. Las muestras más rentables fueron exudado nasal para SARM, faríngeo para ABMR

y rectal para KPBLEE-C. La asociación de dos muestras mejora la detección, excepto en KPBLEE-C. Los exudados cutáneos son poco rentables. El MMR más frecuente al ingreso son las enterobacterias productoras de BLEE y el adquirido intra UCI el ABMR.

Palabras clave: UCI, infecciones relacionadas con asistencia sanitaria, microorganismos multirresistentes, cultivos vigilancia epidemiológica, colonización.

Epidemiological surveillance for multidrug-resistant microorganisms in a general ICU

ABSTRACT

Introduction. Multidrug resistant (MDR) microorganisms represent a threat for patients admitted in Intensive Care Units (ICUs). The objective of the present study is to analyse the results of epidemiological surveillance cultures for these microorganisms in one of these units.

Material and methods. General ICU. Retrospective analysis, descriptive statistics. Analysis of epidemiological surveillance cultures for MDR microorganisms in 2015. Studied microorganisms: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), ESBL-and/or carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* (CESBL-KP) and MDR *Acinetobacter baumannii* (MDRAB).

Results. One thousand, two hundred and fifty nine patients admitted. A total of 2,234 specimens from 384 patients were analysed (690, 634, 62 and 286 were rectal, throat, nasal and skin swabs respectively). Global APACHE II was 18.3 ± 8 versus 21.7 ± 7.8 in patients colonized/infected on admission. Global mortality was 19.7% versus 22.3% in patients colonized/infected on admission. The higher sensitivities achieved with the different samples for the different microorganism detection were as follows. MRSA: 79% and 90% for nasal and

Correspondencia:
Javier Fernández Domínguez.
Servicio de Microbiología. Hospital Universitario Central de Asturias.
Avenida Roma s.n., 33011, Oviedo, España.
Tel: +34 985 108 000 (Ext. 36494)
E-mail: javifdom@gmail.com

nasal + throat swabs, respectively. MDRAB: 80% and 95% for throat and throat + rectal swabs, respectively. CESBL-KP: 95% and 98% for rectal and rectal + throat swabs, respectively. 94 out of the 384 patients (24.4%) were colonized/infected with MDR at admission. 134 patients (10.6% of the total patients admitted) were colonized/infected with a total of 169 MMR during the hospital stay. MRSA has the earliest colonization/infection (9.2 ± 6.4 days) and ESBL-producing Enterobacteriaceae, the latest (18.7 ± 16.4 days).

Conclusions. 24.4% of patients were colonized/infected by MDR at admission. Nasal, throat and rectal swabs were the most effective specimens for recovering MRSA, MDRAB and CESBL-KP, respectively. The combination of two specimens improves MDR detection except for CESBL-KP. Skin swabs are worthless. The most prevalent MDR at admission were ESBL-producing Enterobacteriaceae while the most frequent hospital acquired MDR was MDRAB

Keywords: ICU, healthcare-associated infections, multidrug resistant microorganisms, surveillance cultures, colonization.

INTRODUCCIÓN

Las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria (IRAS) son un problema de salud pública mundial que provoca un considerable aumento de morbimortalidad, estancia hospitalaria y genera importantes costes sanitarios¹⁻⁸. El uso excesivo, y muchas veces inadecuado, de los antimicrobianos es una de las causas de aparición de microorganismos multirresistentes (MMR). Aunque no existe una definición universal de MMR, de forma genérica se considera multirresistencia cuando un microorganismo presenta resistencia al menos a tres categorías de antimicrobianos, siendo necesario que la resistencia detectada tenga también repercusión clínica y epidemiológica⁹⁻¹¹. La terminología de MMR se ha aplicado clásicamente a bacterias hospitalarias con resistencia a múltiples antimicrobianos y capacidad de ocasionar brotes como *Enterococcus* spp. resistente a vancomicina (ERV), enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM), *Acinetobacter baumannii* o *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a distintos grupos de antimicrobianos. Los pacientes críticos son especialmente vulnerables a ser colonizados/infectados por MMR, dada su especial fragilidad y múltiples factores de riesgo (portadores de catéter venoso, sonda vesical, ventilación mecánica, tratamiento antibiótico, etc.)¹²⁻¹³. La repercusión clínica de los MMR puede adquirir una gran magnitud, al provocar brotes nosocomiales de difícil control, siendo este problema de especial consideración en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI). En este contexto, las infecciones causadas por MMR tienen una relevancia especial por su alta mortalidad, repercusiones asistenciales y gasto sanitario^{3,4,14-16}. Algunos autores estiman que los pacientes con infecciones por MMR pueden tener un coste añadido de entre 5.000 y 25.000 euros, cantidad muy superior a las infecciones causadas por microorganismos sensibles³. Los MMR ya no son patrimonio exclusivo de los hospitales; el importante desarrollo de los cuidados sanitarios extrahospita-

rios hace que, cada vez con más frecuencia, nos encontremos con MMR en este medio¹⁷⁻¹⁹.

El primer punto para reducir las IRAS es conocer su frecuencia. En España existen varios programas de vigilancia; el EPINE (Estudio de Prevalencia de la Infecciones Nosocomiales en España) se realiza desde el año 1990²⁰, y el registro ENVIN-HELICS (Estudio Nacional de Vigilancia Nosocomial en Servicios de Medicina Intensiva), específicamente dedicado al control de las IRAS en las unidades de cuidados intensivos^{21,22}. Los resultados de los cultivos obtenidos para realizar el diagnóstico informan de la presencia de MMR, pero esto sólo representa la punta del iceberg de la situación real. La realización de cultivos de vigilancia epidemiológica permite conocer más ampliamente el problema de las bacterias multirresistentes en una UCI o en un hospital, y su chequeo rutinario y sistemático forma parte de las estrategias de control de la transmisión de las IRAS. La vigilancia epidemiológica ha demostrado ser eficaz en la prevención de las infecciones relacionadas con los cuidados sanitarios, y a pesar de las cargas de trabajo y costes que genera se considera un procedimiento coste-efectivo²³. En la UCI, la vigilancia de las infecciones nosocomiales constituye un objetivo esencial y el incremento progresivo de la multirresistencia obliga a realizar un estrecho seguimiento de dichos microorganismos. El conocimiento de los agentes patógenos endémicos, y un riguroso seguimiento del perfil de sensibilidad-resistencia frente a los antimicrobianos permiten al intensivista estar alerta sobre la posible etiología de una nueva infección ayudando a establecer, entre otras medidas, la política antibiótica.

El objetivo del presente trabajo es analizar los resultados microbiológicos y la rentabilidad de las muestras de los cultivos de vigilancia epidemiológica en pacientes ingresados en una UCI polivalente.

MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio se llevó a cabo en una UCI polivalente de adultos dotada de 32 camas perteneciente a un hospital universitario de tercer nivel, Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA), en el periodo comprendido entre el 1 de Enero del año 2015 y el 31 de Diciembre del mismo año. Dicha UCI participa en el registro ENVIN-HELICS y en el Proyecto "Resistencia Zero"²⁴.

La vigilancia microbiológica se realizó mediante la obtención de muestras de exudado cutáneo, nasal, faríngeo y rectal de forma sistemática al ingreso en pacientes considerados de riesgo de ser portador de MMR, en base a los criterios establecidos por Resistencia Zero (tabla 1). Posteriormente se realizó la vigilancia semanalmente al total de pacientes ingresados. La decisión de obtener muestras al ingreso correspondía al médico de guardia y la recogida era responsabilidad del equipo de enfermería. Los microorganismos objeto de estudio fueron los que se analizan de forma rutinaria en el hospital: SARM, *K. pneumoniae* productora de BLEE y/o carbapenemasa (KPBLEE-C) y *A. baumannii* multirresistente (ABMR), resistente al menos a tres antimicrobianos pertenecientes a diferentes familias incluyendo los carbapenémicos. Otros MMR como *Escherichia*

Tabla 1 Factores de riesgo para adquisición de microorganismos multirresistentes (MMR)

Ingreso Hospitalario \geq 5 días en los últimos 3 meses.
Pacientes institucionalizados (centros sociosanitarios, instituciones penitenciarias, residencias de ancianos).
Colonización o infección conocida por MMR.
Antibioterapia durante \geq 7 días en el mes previo.
Pacientes con insuficiencia renal crónica sometidos a hemodiálisis o diálisis peritoneal ambulatoria continua.
Pacientes con patología crónica susceptibles de colonización: fibrosis quística, bronquiectasia, úlceras crónicas, etc, con alta incidencia de colonización/infección por MMR.

coli productor de BLEE, *P. aeruginosa* MMR y ERV, también de gran trascendencia epidemiológica, no se incluyeron en el estudio al no analizarse de forma rutinaria en los cultivos de vigilancia del hospital.

Una vez recibidas las muestras en el Servicio de Microbiología, estas fueron sembradas según protocolo interno del mismo, en medios diferenciales y selectivos para este tipo de microorganismos. Se utilizaron los medios ChromID MRSA (bioMérieux®, Marcy-l'Etoile, France), MacConkey Acinetobacter (Maim®, Vic, España), chromID ESBL (bioMérieux®, Marcy-l'Etoile, France) y EMB (BD®, Sparks, MD USA) para el aislamiento de SARM, *A. baumannii*, enterobacterias productoras de BLEE y enterobacterias productoras de carbapenemas respectivamente. Una vez crecidas, se identificó a las bacterias utilizando el MALDI TOF (Microflex™; Bruker Daltonik GmbH, Bremen Germany) y se determinó su susceptibilidad antimicrobiana mediante la técnica de difusión en disco (BD, Sparks, MD, USA) y el Microscan System (MicroScan; Beckman Coulter®, CA, USA) con el cual se determinaron las concentraciones mínimas inhibitorias (CMIs) para un amplio panel de antimicrobianos.

Cuando se detectaba por primera vez uno de los patógenos anteriormente comentados, el Servicio de Microbiología informaba inmediatamente a la UCI. Se consideró colonización al ingreso en UCI cuando el primer chequeo realizado era positivo y éste había sido obtenido en las primeras 48 horas. También se obtuvieron datos procedentes de una base de datos interna, con información sobre pacientes colonizados/infectados por algunos de los microorganismos mencionados anteriormente, incluyendo los procedentes de muestras clínicas y no sólo de muestras de vigilancia epidemiológica. En esta base de datos, KPBLEE-C se incluía en un grupo denominado enterobacterias productoras de BLEE y carbapenemasa. La recogida de estos datos fue prospectiva y se realizó durante todo el año del estudio, documentándose todas las infecciones intra UCI registradas en el estudio ENVIN simplificado, es decir, bacteriemias (primarias, por catéter y secundarias), neumonía asociada a ventilación mecánica, traqueobronquitis asociada a ventilación mecánica, e infección del tracto urinario asociada a sondaje.

Los datos fueron analizados mediante el programa SPSS 15.0 para Windows (SPSS Inc., Chicago, Illinois). Estadística descriptiva, las variables cualitativas se expresan en porcentaje. El estudio fue valorado y aprobado por el Comité de Ética del hospital.

RESULTADOS

Durante el año de estudio ingresaron en la UCI 1.259 pacientes, de los cuales 475 (37,7%) procedían de diferentes servicios del mismo hospital. De los 784 pacientes restantes, 610 eran ingresos procedentes de Urgencias y 174 fueron trasladados desde otros hospitales de la comunidad autónoma. Edad media $60,6 \pm 15,8$, APACHE II global $18,3 \pm 8$. El APACHE II de los pacientes colonizados/infectados por MMR al ingreso fue superior $21,7 \pm 7,8$ siendo esta diferencia significativa ($p < 0,01$) cuando se compara con el APACHE II del grupo de pacientes no colonizados/infectados al ingreso ($17,7 \pm 7,9$). Mortalidad global 19,7%. Mortalidad en el grupo de pacientes no colonizados/infectados al ingreso 19% versus 22,3% en los pacientes colonizados/infectados al ingreso con diferencia no significativa ($p = 0,48$). Estancia media en UCI $8,3 \pm 12,2$ días, con diferencias importantes entre los colonizados/infectados al ingreso ($8,4 \pm 11,3$) y los que se colonizan/infectan durante su estancia en la UCI ($30 \pm 20,1$).

Se analizaron un total de 2.234 muestras para cultivos de vigilancia, en 718 estudios procedentes de 384 pacientes. La distribución y número por tipo de muestras fue la siguiente: exudado rectal 690, faríngeo 634, nasal 624, cutáneo 286. Los resultados de los cultivos se muestran en la tabla 2.

Al analizar conjuntamente las muestras, el porcentaje de positividad en SARM para exudado nasal + faríngeo fue de 90%, exudado nasal + rectal 76%, y exudado faríngeo + rectal 55%. Para ABMR, exudado faríngeo + rectal 95%, exudado nasal + rectal 92,9% y nasal + faríngeo 83%. Para KPBLEE-C exudado faríngeo + rectal 98%, exudado nasal + rectal 95% y nasal + faríngeo 62%.

De los 384 pacientes estudiados con cultivos de vigilancia epidemiológica, 94 pacientes (24,4%) estaban colonizados/infectados por 122 MMR al ingreso en UCI. Complementariamente de la base de datos interna se extrajo la información mostrada en la tabla 3. Durante su estancia, 134 pacientes (10,6% del total de pacientes ingresados) se colonizaron/infectaron por un total de 169 MMR. La colonización/infección más precoz fue para el SARM que apareció a los $9,2 \pm 6,4$ días de media mientras que la colonización/infección que ocurrió más tardíamente fue para las enterobacterias productoras de BLEE con $18,7 \pm 16,4$ días. Durante la estancia en UCI 13 pacientes del total (1%) presentaron alguna infección por SARM, 44 (3,5%) por ABMR, 17 (1,4%) por enterobacterias productoras de BLEE y 8 (0,6%) por enterobacterias productoras de carbapenemasa.

DISCUSIÓN

Las IRAS por MMR suponen un problema de salud pública mundial; la aplicación de programas de vigilancia puede aho-

Tipo de muestra	<i>S. aureus</i> resistente a meticilina	<i>A. baumannii</i> multirresistente	<i>K. pneumoniae</i> productora de BLEE y/o carbapenemasa
Exudado nasal	79	73	37
Exudado faríngeo	48	80	58
Exudado rectal	17	74	95
Exudado cutáneo	9	52	42
Exudado nasal + faríngeo	90	83	62
Exudado nasal + rectal	76	92	95
Exudado faríngeo + rectal	55	95	98

Microorganismo	Colonización/ Infección al ingreso en UCI	Colonización/ Infección intra UCI	Días
	n (%)	n (%)	
<i>S. aureus</i> resistente a meticilina	24 (1,9)	17 (1,3)	9,2 ±6,4
<i>A. baumannii</i> resistente a imipenem	37 (2,9)	100 (7,9)	13,7±8,7
Enterobacterias productoras de BLEE	45 (3,5)	35 (2,8)	18,7±16,4
Enterobacterias productoras de carbapenemasa	16 (1,3)	17 (1,3)	16,4±23,6
Total	122 (9,6)	169 (13,3)	

rar miles de vidas y millones de euros^{25,26}. Las infecciones por MMR se asocian a un retraso en el inicio de un tratamiento adecuado, fracaso terapéutico, infección grave, aumento de mortalidad, estancia hospitalaria y costes sanitarios. Su detección condiciona la organización asistencial de la UCI y el entorno hospitalario, obligando a mantener aislados a los pacientes colonizados/infectados. Un sistema de vigilancia activa permite identificar de forma precoz la colonización/infección de los pacientes y su rápida detección, contribuye a mejorar el tratamiento antibiótico empírico en la UCI^{27,28}, minimizando la dispersión a otros pacientes. Realizar vigilancia activa en las UCIs es una recomendación del proyecto Resistencia Zero y de la mayoría de las sociedades científicas^{10,23,24,29,30}. En nuestro estudio, el 24,4% de los pacientes presentaban MMR en el primer chequeo realizado, lo que confirma la importancia de la detección precoz. Nuestros resultados confirman los hallazgos descritos en la literatura como una mayor gravedad en los pacientes colonizados/infectados por MMR al ingreso; esta mayor gravedad que se ha relacionado con un aumento de la mortalidad no se confirma en nuestro trabajo.

Según datos del ENVIN en el año 2015, el 60% de los MMR fueron identificados en el momento del ingreso del paciente en la UCI, con un importante incremento de pacientes con enterobacterias productoras de BLEE y de SARM y en menor proporción de enterobacterias productoras de carbapenemasas,

siendo en este caso similar la proporción entre los detectados al ingreso y los adquiridos en UCI. Aunque los datos no son totalmente comparables ya que el ENVIN estudia también otros MMR como *E. coli* productor de BLEE o *P. aeruginosa* MDR, en nuestro estudio, de los MMR detectados, el 41,9% estaban presentes al ingreso, cifra algo menor a la referida en el registro ENVIN. En este mismo año, a nivel nacional, ha disminuido la identificación de pacientes con ABMR siendo la presencia de ERV infrecuente³⁰. Sin embargo, en nuestro estudio se observó una proporción muy importante de ABMR ya que en el periodo de estudio, la UCI padecía una considerable endemia de este microorganismo que posteriormente se consiguió controlar.

La vigilancia activa de MMR tiene un valor inestimable pero debe optimizarse buscando que el proceso sea lo más coste-efectivo posible. Una de las medidas utilizadas es la búsqueda del MMR en la muestra en la que con más rendimiento se recupera. Según los datos de este estudio, la asociación de exudado faríngeo y rectal para *A. baumannii* detectó un 95% de los pacientes colonizados, datos que coinciden con los de otros autores como Ayats J. et al que refieren con esta asociación un nivel de detección del 96%.³¹ En cuanto a *K. pneumoniae*, productora de BLEE y carbapenemasas, en nuestro estudio el exudado rectal aporta un rendimiento del 95%, cifra superior al 78% obtenido en un trabajo similar realizado recientemente para enterobacterias MMR³². Añadiendo al exudado rectal el

faríngeo, el rendimiento tan solo se incrementó hasta un 98%, cifra ligeramente superior al 95% obtenido con la combinación rectal/inguinal en otro estudio reciente³³. En función de estos datos, y siguiendo las recomendaciones de la Sociedad Europea de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas (ESCMID), un exudado rectal o inguinal para el cribado de enterobacterias MMR quizás sea la muestra más adecuada²³, sin necesidad de acompañarse de otras muestras.

En cuanto al SARM, considerado un patógeno clásicamente hospitalario, en los últimos años ha aumentado su importancia como patógeno comunitario, detectándose un significativo incremento de pacientes con SARM a su ingreso en UCI³⁰. Según datos del EPINE 2015, el 40% de las infecciones nosocomiales por *S. aureus* fueron SARM³⁴. En las UCIs según datos del ENVIN-HELICS del mismo año, el SARM es responsable del 14% de las neumonías y del 3,5% de las bacteriemias de origen desconocido/asociadas a catéter. Analizándolo por tamaño del hospital, las infecciones por SARM representaron el 33% de las infecciones por *S. aureus* en hospitales de más de 500 camas y el 67% en hospitales con menos de 200 camas³⁰. En nuestros resultados, SARM está presente en el primer chequeo casi en el 2% de los pacientes ingresados, siendo el exudado nasal el lugar de colonización más frecuente. Tras comprobar la baja rentabilidad diagnóstica de algunas localizaciones, y con el fin de optimizar cargas asistenciales y reducir costes, se decidió en una reunión multidisciplinar eliminar la búsqueda de SARM en exudado rectal y cutáneo, lo que ya había sido referido previamente en algunas recomendaciones^{24,28}.

Para *A. baumannii* y SARM, la combinación de dos frotis corporales mejoró sensiblemente la detección de pacientes colonizados, alcanzando cifras incluso superiores al 90% de los casos, por lo que es necesario mantener al menos dos muestras corporales para realizar un buen cribado.

Con respecto a los exudados cutáneos de todos los microorganismos, en el año de estudio se realizaron un total de 286 cultivos. Considerando su baja rentabilidad diagnóstica se decidió eliminarlos de la búsqueda epidemiológica para disminuir costes y carga asistencial al Servicio de Microbiología.

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones. El análisis se ha realizado solamente en un hospital y teniendo en cuenta las muestras de un año, por lo que sería necesario monitorizar la tendencia en próximos años. Por otra parte, como se comentó previamente no se realizan cultivos de vigilancia epidemiológica de forma universal el día del ingreso, por lo que al hacerlo de forma selectiva exclusivamente en pacientes con factores de riesgo, el valor de colonización al ingreso podría estar infraestimado.

Controlar, diagnosticar y tratar adecuadamente las infecciones causadas por microorganismos multirresistentes es una prioridad. Entre otras medidas, la vigilancia epidemiológica ha demostrado ser una buena herramienta de control. Detectar los MMR y los cambios que con el tiempo se producen en el mapa epidemiológico del ecosistema bacteriano en la UCI, es una información imprescindible para evitar un inadecuado tratamiento antibiótico empírico y mejorar el control de las IRAS.

AGRADECIMIENTOS

A todos los profesionales de los Servicios de UCI, Microbiología y Medicina Preventiva por su empeño en combatir las IRAS.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fabbro-Peray P, Sotto A, Defez C, Cazaban M, Molinari L, Pinede M, et al. Mortality attributable to nosocomial infection: A cohort of patients with and without nosocomial infection in a French university hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2007; 28: 265-72.
2. Blot S. Limiting the attributable mortality of nosocomial infection and multidrug resistance in intensive care units. *Clin Microbiol Infect.* 2008; 14: 5-13.
3. Cosgrove SE. The relationship between antimicrobial resistance and patient outcomes: Mortality, length of hospital stay, and healthcare costs. *Clin Infect Dis.* 2006; 42: S 82-9.
4. Olaechea PM, Insausti J, Blanco A, Luque P. Epidemiología e impacto de las infecciones nosocomiales. *Med Intensiva* 2010; 34:256-67
5. Escudero D, Blanco A, Quindós B. Terapia secuencial con medicamentos. Conversión de la vía intravenosa a la vía oral. ¿Una buena estrategia para disminuir la bacteriemia relacionada con catéter? *Med Intensiva* 2014; 38:99-103
6. Palomar M, Álvarez Lerma F. A Ítaca sin odiseas. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2009; 27: 559-60.
7. Insausti J, Palomar M, Álvarez F, Ota JJ, Olaechea P, López MJ, et al. Estudio nacional de vigilancia de infección nosocomial en UCI. Informe del año 2008. *Med Intensiva.* 2009; 33:109.
8. Leistner R, Kankura L, Bloch A, Sohr D, Gastmeier P, Geffers C. Attributable costs of ventilator-associated lower respiratory tract infection (LRTI) acquired on intensive care units: A retrospectively matched cohort study. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2013; 2:13.
9. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pan drug-resistant bacteria: An international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect.* 2012; 18: 268-81.
10. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L. Management of multidrug resistant organisms in health care settings, 2006. *Am J Infect Control.* 2007;35:S165-93
11. López-Pueyo MJ, Barcenilla-Gaite F, Amaya-Villar R, Garnacho-Montero J. Antibiotic multiresistance in critical care units. *Med Intensiva.* 2011; 35: 41-53.
12. Lim CJ, Cheng AC, Kennon J, Spelman D, Hale D, Melican G, et al. Prevalence of multidrug-resistant organisms and risk factors for carriage in long-term care facilities: A nested case-control study. *J Antimicrob Chemother.* 2014; 69:1972-80

13. Humphreys H, Newcombe RG, Enstone J, Smyth ETM, McIlvenny G, Fitzpatrick F, et al. Four country healthcare associated infection prevalence survey 2006: Risk factor analysis. *J Hosp Infect.* 2008;69:249-57.
14. Klevens RM, Morrison MA, Nadle J, Petit S, Gershman K, Ray S, et al. Invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in the United States. *JAMA.* 2007;298:1763-71.
15. Rodríguez-Baño J, Bischofberger C, Álvarez-Lerma F, Asensio A, Delgado T, García-Arcal D. Vigilancia y control de *Staphylococcus aureus* resistente a metilina en hospitales españoles. Documento de consenso GEIH-SEIMC y SEMPSPH. *Enferm Infecc Microbiol Clín* 2008;26:285-98.
16. Zaragoza R, Ramírez P, López-Pueyo MJ. Infección nosocomial en las unidades de cuidados intensivos. *Enferm Infecc Microbiol Clín* 2014; 32:320-7.
17. Nordmann P, Naas T, Poirel L. Global spread of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Emerg Infect Dis* 2011; 17:1791-8.
18. Ruiz-Garbajosa P, Hernández-García M, Beatobe L, Tato M, Méndez MI, Grandal M, et al. A single-day point-prevalence study of faecal carriers in long-term care hospitals in Madrid (Spain) depicts a complex clonal and polyclonal dissemination of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *J Antimicrob Chemother* 2015; 71:348-52.
19. Londoño J, Macías I, Ochoa F. Factores de riesgo asociados a infecciones por bacterias multirresistentes derivadas de la atención en salud en una institución hospitalaria de la ciudad de Medellín 2011-2014. *Infectio.* 2016;20:77-83
20. EPINE 1990-2015: [consultado 7 Julio 2015]. Disponible en: <http://hws.vhebron.net/epine/Descargas/EPINE%201990-2015%20web.pdf>
21. Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas. SEMICYUC. Estudio nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial en Servicios de Medicina Intensiva. ENVIN-HELICS [consultado 27 Junio 2016]. Disponible en: <http://hws.vhebron.net/envin-helics/>
22. Pujol M, Limón E. Epidemiología general de las infecciones nosocomiales. Sistemas y programas de vigilancia. *Enferm Infecc Microbiol Clín.* 2013; 31:108-13.
23. Tacconelli E, Cataldo MA, Dancer SJ, De Angelis G, Falcone M, Frank U, et al. European Society of Clinical Microbiology. ESCMID guidelines for the management of the infection control measures to reduce transmission of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in hospitalized patients. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20:1-55.
24. Prevención del desarrollo de bacterias multirresistentes en pacientes críticos. Proyecto Resistencia Zero. Disponible en: <http://hws.vhebron.net/resistencia-zero/RZero.asp> [consultado 5 Julio 2016].
25. Umscheid CA, Mitchell MD, Doshi JA, Agarwal R, Williams K, Brennan PJ. Estimating the proportion of healthcare-associated infections that are reasonably preventable and the related mortality and costs. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2011; 32: 101-14.
26. Blot S, Depuydt P, Vogelaers D, Decruyenaere J, De Waele J, Hoste E, et al. Colonization status and appropriate antibiotic therapy for nosocomial bacteremia caused by antibiotic resistant gram-negative bacteria in an intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2005; 26: 575-9.
27. Depuydt PO, Blot SI, Benoit DD, Claeys GW, Verschraegen GL, Vandewoude KH, et al. Antimicrobial resistance in nosocomial bloodstream infection associated with pneumonia and the value of systematic surveillance cultures in an adult intensive care unit. *Crit Care Med.* 2006; 34: 653-9.
28. Martínez L, Cano ME, Domínguez MA, Ezpeleta C, Padilla B, Ramírez E. Cultivos de vigilancia epidemiológica de bacterias resistentes a los antimicrobianos de interés nosocomial En: Emilia Cercenado y Rafael Cantón. Procedimientos de Microbiología Clínica. Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). 2007. [consultado 5 Julio 2016]. Disponible en: <http://www.seimc.org/documentos/protocolos/microbiologia/>
29. Garnacho-Montero J, Dimopoulos G, Poulakou G, Akova M, Cisneros JM, De Waele J, et al. Task force on management and prevention of *Acinetobacter baumannii* infections in the ICU. *Intensive Care Med* 2015; 41: 2057-75.
30. Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas. SEMICYUC. Estudio nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial en Servicios de Medicina Intensiva. ENVIN-HELICS Informe 2015. [consultado 13 Julio 2016]. Disponible en: <http://hws.vhebron.net/envin-helics/Help/Informe%20ENVIN-UCI%202015.pdf>
31. Ayats J, Corbella X, Ardanuy C, Domínguez MA, Ricart A, Ariza J, et al. Epidemiological significance of cutaneous, pharyngeal, and digestive tract colonization by multiresistant *Acinetobacter baumannii* in ICU patients. *J Hosp Infect.* 1997; 37:287-95.
32. Snyder GM, D'Agata EM. Diagnostic accuracy of surveillance cultures to detect gastrointestinal colonization with multidrug-resistant gram-negative bacteria. *Am J Infect Control.* 2012; 40: 474-76.
33. Weintrob AC, Roediger MP, Barber M, Summers A, Fieberg AM, Dunn J, et al. Natural history of colonization with Gram-negative multidrug-resistant organisms among hospitalized patients. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2010; 31: 330-37.
34. EPINE 2015. Disponible en: <http://hws.vhebron.net/epine/Descargas/EPINE%202015%20INFORME%20GLOBAL%20DE%20ESPA%20C3%91A%20RESUMEN.pdf>