

PROTOCOLO GENERAL DE VIGILANCIA Y CONTROL DE MICROORGANISMOS MULTIRRESISTENTES O DE ESPECIAL RELEVANCIA CLÍNICO-EPIDEMIOLOGICA (Protocolo-MMR)

Elaborado por el Grupo de Trabajo de Vigilancia de las IRAS

Revisado y consensuado por la Ponencia de Vigilancia

Aprobado por la Comisión de Salud Pública el día 17 de Noviembre de 2016

Última actualización noviembre 2017

Revisado en abril 2019

La información contenida en este documento debe ser referenciada en caso de su utilización.

Referencia sugerida de este documento:

Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE). Protocolo de vigilancia y control de microorganismos multirresistentes o de especial relevancia clínico-epidemiológica (Protocolo-MMR). Madrid, 2016.

ÍNDICE

Contenido

ACRÓNIMOS	5
1. IMPACTO DE LAS INFECCIONES POR MICROORGANISMOS MULTIRRESISTENTES Y JUSTIFICACIÓN DE LA VIGILANCIA	6
2. OBJETIVOS	8
2.1 Objetivo general	8
2.2 Objetivos específicos	8
3. ALCANCE	9
4. DEFINICIONES Y CONCEPTOS CLAVES	9
5. METODOLOGÍA	11
5. 1. Casos a declarar al nivel nacional	11
5. 2. Modo de vigilancia de las infecciones por MMR.....	11
5. 3. Circuito de notificación y recogida de datos	12
5. 4. Población a vigilar	12
5. 5. Periodo de la vigilancia	12
5. 6. Variables de estudio	12
6. DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO	13
7. MEDIDAS DE CONTROL Y PREVENCIÓN DE LA TRANSMISIÓN DE INFECCIONES/COLONIZACIONES POR MMR	13
8. SOPORTE INFORMÁTICO DE LA INFORMACIÓN	14
9. ANÁLISIS DE DATOS	14
9.1. Análisis descriptivo y análisis de secuencia temporal	14
9.2. Indicadores. Indicadores de resultados.....	14
10. ELABORACIÓN DE INFORMES Y DIFUSIÓN	15
11. ACUERDOS DE CONFIDENCIALIDAD Y CESIÓN DE DATOS A TERCEROS	15
12. BIBLIOGRAFÍA	16
13. ANEXOS.....	21
Anexo 1. Definiciones de microorganismos multirresistentes (MDR), con resistencia extensa (XDR) y panresistentes (PDR) según género y especie bacteriana	22
Anexo 2. Muestras clínicas orientativas para la vigilancia del estado de portador de bacterias multirresistentes.....	24
Anexo 3. Encuesta epidemiológica de infecciones por MMR	25
Anexo 4. Estructura de la base de datos del Protocolo-MMR	30

Anexo 5. Niveles de evidencia y fuerza de las recomendaciones para la prevención y control de la transmisión de MMR.....	34
Anexo 6. Códigos de servicios/especialidades/unidades hospitalarias	37
Anexo 7. Lista de códigos de Enterobacterias.....	38
14. PROTOCOLOS ESPECÍFICOS	40
Protocolo específico de vigilancia y control de Enterobacterias productoras de carbapenemasas en hospitales (Protocolo-EPC).....	41
Protocolo específico de vigilancia y control de <i>Staphylococcus aureus</i> resistente a la meticilina en hospitales (Protocolo-SARM).....	57
Protocolo específico de vigilancia y control de las infecciones por <i>Clostridioides difficile</i> en hospitales (Protocolo-ICD)	71

ACRÓNIMOS

BLEE	Betalactamasa de espectro extendido
CA	Comunidad Autónoma
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
ECDC	<i>European Centre for Disease Prevention and Control</i> (Centro Europeo de Control de Enfermedades)
EPC	Enterobacterias productoras de carbapenemasas
HICPAC	<i>Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee</i>
IN	Infección nosocomial
IRAS	Infección relacionada con la asistencia sanitaria
LNR	Laboratorio Nacional de Referencia
MBL	Metalobetalactamasas
MDR	Multirresistencia
MMR	Microorganismo multirresistente
PDR	Panresistencia
PRAN	Plan Nacional de Resistencia a Antibióticos
RAM	Resistencia a antimicrobianos
RENAVE	Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica
SARM	<i>Staphylococcus aureus</i> resistente a la meticilina
SP	Salud Pública
UCI	Unidad de Cuidados Intensivos
UE	Unión Europea
XDR	Resistencia extensa

1. IMPACTO DE LAS INFECCIONES POR MICROORGANISMOS MULTIRRESISTENTES Y JUSTIFICACIÓN DE LA VIGILANCIA

Entre un 5 y un 10% de los pacientes hospitalizados desarrollan alguna infección relacionada con la asistencia sanitaria (IRAS), siendo especialmente relevantes las causadas por microorganismos resistentes a alguno de los antimicrobianos habituales en su tratamiento.

Las infecciones por microorganismos multirresistentes (MMR) se asocian a un aumento de la mortalidad, no por tratarse de microorganismos más virulentos, sino por las importantes limitaciones terapéuticas existentes y, a un aumento del coste sanitario, tanto por la prolongación de las estancias hospitalarias como por el mayor consumo de recursos que conllevan ^{1, 2}. Cada año cerca de 25.000 pacientes mueren en la Unión Europea (UE) por una infección por bacterias multirresistentes y estas infecciones elevan los costes sanitarios y producen pérdidas de productividad de al menos 1,5 billones en la UE cada año ¹. El mayor impacto de la resistencia a antibióticos se debe a las bacterias patógenas en humanos que presentan resistencia combinada a múltiples antibióticos.

Se han utilizado diferentes conceptos para definir la multirresistencia (MDR). Magiorakos *et al* ³ la definieron recientemente como la ausencia de sensibilidad a al menos un antibiótico de tres o más familias consideradas de utilidad para el tratamiento de las infecciones producidas por cada una de las especies bacterianas consideradas. En este mismo trabajo se definió la resistencia extensa (XDR) como la ausencia de sensibilidad a al menos un antibiótico de todas las familias excepto una o dos, y la panresistencia (PDR) como la ausencia de sensibilidad a todos los antibióticos de todas las familias habitualmente utilizadas en el tratamiento.

Al comienzo del siglo XXI la incidencia de infecciones nosocomiales (IN) por cepas MDR todavía no constituía un grave problema. En 2008 ya más del 30% de las cepas causantes de infecciones bacteriémicas en los hospitales españoles eran MDR y hasta un 10% tenían perfiles de resistencia extensa ³.

El *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC) establece cuatro marcadores de RAM: *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM), enterococos resistentes a vancomicina, enterobacterias resistentes a cefalosporinas de 3ª generación y microorganismos resistentes a antibióticos carbapenémicos. Según datos de la última encuesta de prevalencia europea del ECDC ⁴ del 2011-2012, en España, el 43,8% de los *Staphylococcus aureus* aislados en IN eran SARM, el 4,5% de los enterococos eran resistentes a vancomicina, el 25,2% de las enterobacterias eran resistentes a cefalosporinas de 3ª generación y, resistentes a

carbapenémicos eran el 26,2% de las *Pseudomonas aeruginosa*, el 85,9% de los *Acinetobacter baumannii* y el 4,3 % de las enterobacterias.

Es en estos tres grupos de bacterias donde se concentra la mayor preocupación a nivel mundial y por tanto, una mayor necesidad de implementación de un sistema de vigilancia y de medidas de control, mereciendo especial atención la diseminación de bacterias Gram negativas XDR y PDR, en las cuales la carencia de alternativas terapéuticas es especialmente preocupante. La mayor amenaza actual es la creciente diseminación de las enterobacterias productoras de carbapenemasas (EPC), enzimas capaces de inactivar los antibióticos carbapenémicos, último escalón disponible para el tratamiento de estas infecciones. En los últimos años ha habido un importante aumento de su incidencia en España, con un incremento de diferentes clases moleculares y del número de hospitales afectados por grandes brotes en todo el país ^{5, 6}.

La importancia epidemiológica de las infecciones por MMR radica en la rápida extensión de los diferentes mecanismos de adquisición de resistencias y en el establecimiento de reservorios de microorganismos resistentes en los hospitales u otros centros sanitarios y en la comunidad ⁷, que puede llevar a la aparición de importantes brotes epidémicos. Esta facilidad de diseminación cobra especial importancia por la gran interacción que hay entre los distintos niveles asistenciales con un flujo de pacientes entre hospitales, centros sociosanitarios, Atención Primaria, e, incluso, entre países ¹³. En la última década se han producido cambios importantes en la epidemiología de los MMR, pasando a ser un problema de gran importancia en el medio extrahospitalario, en pacientes que han tenido un estrecho contacto con el sistema sanitario, ya sea porque se detectan cepas resistentes en pacientes que estuvieron previamente hospitalizados, o bien, por el tránsito de pacientes colonizados o infectados desde el hospital a centros sociosanitarios y por infecciones comunitarias causadas por determinados MMR (como por ejemplo el SARM) que no están relacionadas con cepas hospitalarias ^{14, 15}.

La vigilancia epidemiológica es un componente especialmente importante de cualquier programa de control de las infecciones por MMR, ya que permite detectar precozmente nuevos patógenos resistentes o nuevas resistencias en un microorganismo, así como la aparición de brotes, monitorizar las tendencias epidemiológicas, diseñar estrategias activas de control y medir la efectividad de las intervenciones ^{7, 8}.

Las infecciones por MMR son un problema de salud pública (SP) prioritario que se enmarca en las líneas de vigilancia y control definidas por la Comisión Europea y el ECDC, en las que se basa el desarrollo de este protocolo.

Así de acuerdo a la Regulación (EC) nº 851/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo del 21 de abril de 2004 ⁹, se establece el ECDC como responsable de la vigilancia de la RAM en Europa. Diversas Conclusiones del Consejo como la *Council Conclusion on Antimicrobial Resistance* del 10 de junio de 2008 ¹⁰ y *Council Conclusion on the impact of antimicrobial resistance in the human health sector and in the veterinary sector – a “One Health” perspective* del 22 de junio de 2012 ¹¹, refuerzan la necesidad de los países miembros de la Unión Europea (UE) de colaborar en la vigilancia de las resistencias y la reciente Decisión nº 1082/2013/UE del Parlamento Europeo y del Consejo del 22 de octubre de 2013 ¹², sobre las amenazas transfronterizas graves para la salud, en su artículo 2, señala que, entre las categorías de dichas amenazas, a las que se deberán aplicar las medidas de SP se encuentran “las resistencias microbianas e infecciones asociadas a la asistencia sanitaria relacionadas con enfermedades transmisibles”, y en el artículo 6, las incluye junto a las enfermedades transmisibles en la Red de Vigilancia Epidemiológica que se establece en el ámbito de la UE.

Así mismo, el desarrollo de este protocolo de vigilancia y control de las infecciones por microorganismos multirresistentes dentro del sistema nacional de vigilancia de las IRAS, se realiza en coordinación con el “Plan estratégico y de acción para reducir el riesgo de selección y diseminación de la resistencia a antibióticos (PRAN)” que aborda el problema de las resistencias conjuntamente en salud humana y veterinaria.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo general

- Contribuir a la reducción del impacto de las infecciones por MMR en la salud de la población, mediante el desarrollo de un sistema de vigilancia y control de MMR a nivel nacional.

2.2 Objetivos específicos

- Conocer la incidencia de las infecciones por MMR, la evolución temporal y los cambios en los patrones epidemiológicos.
- Disponer de unos indicadores homogéneos que sean comparables entre hospitales y con el total de su comunidad y el nacional.
- Identificar precozmente a los pacientes con infección por MMR, epidemiológicamente importantes o altamente transmisibles.

- Detectar precozmente y controlar los brotes nosocomiales por estos microorganismos.
- Contribuir a disminuir las tasas de estas infecciones mediante el retorno e intercambio de información entre los diferentes niveles del sistema de vigilancia.
- Contribuir a adoptar las medidas necesarias para prevenir la transmisión de MMR desde pacientes infectados a otros pacientes ingresados.
- Homogeneizar los criterios de implementación de las medidas de control en cada caso específico.

3. ALCANCE

En la fase inicial de implementación del sistema nacional de vigilancia de las IRAS, se incluirán las infecciones por Enterobacterias productoras de carbapenemasas (EPC), *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM) y *Clostridioides difficile*.

Su vigilancia es de **carácter obligatorio** para todos los hospitales participantes en el sistema de vigilancia nacional de las IRAS.

En fases posteriores se incorporará la vigilancia de otros MMR o microorganismos de relevancia clínica y epidemiológica como: Enterobacterias productoras de BLEEs, Enterococo resistente a la vancomicina, *Acinetobacter baumannii* multirresistente o *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente, entre otros.

4. DEFINICIONES Y CONCEPTOS CLAVES

4. 1. Multirresistencia

No existe una definición universalmente aceptada de microorganismo multirresistente que sea aplicable a todos los agentes. Recientemente un grupo de expertos internacionales se reunieron a través de una iniciativa conjunta del ECDC y del CDC, para crear una terminología internacional normalizada con la que describir los perfiles de resistencia adquirida en *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus* spp., *Enterobacteriaceae* (que no sea *Salmonella* ni *Shigella*), *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter* spp. (grupos de bacterias más frecuentemente responsables de IRAS y que generan graves problemas de resistencias a los antibióticos) ³. Así definen:

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

En [Anexo 1](#) se reflejan las definiciones de microorganismos multirresistentes, extremadamente resistentes y panresistentes según género y especie bacteriana, para los microorganismos sujetos a vigilancia nacional.

4. 2. Caso incidente y caso prevalente de MMR

- **Caso incidente:** paciente que ingresa y que tiene una primera muestra positiva a un determinado MMR (muestra clínica no resultado de una búsqueda activa), y del que no se tenga constancia en el centro declarante, con la información disponible, de antecedente de infección o colonización por dicho microorganismo.
- **Caso prevalente:** paciente que ingresa y tiene una muestra positiva a un determinado MMR (muestra clínica no resultado de una búsqueda activa), y del que se tiene constancia que ha estado infectado o colonizado por un MMR previamente al ingreso actual (en este centro hospitalario o en otro) por dicho microorganismo.

4. 3. Clasificación del caso según origen ²¹:

- **De inicio hospitalario:** se aísla un determinado MMR en un paciente que lleva más de 48 horas ingresado o en las primeras 48 horas, si viene trasladado de otro hospital.
- **De inicio comunitario relacionada con la asistencia sanitaria:** se aísla un determinado MMR en un paciente no ingresado o durante las primeras 48 horas de ingreso, si se cumple alguno de los factores de riesgo relacionados con la asistencia sanitaria, definidos en cada uno de los protocolos específicos.
- **Comunitario:** se aísla un determinado MMR en un paciente no ingresado o en las primeras 48 horas de ingreso, sin que se dé ninguno de los factores de riesgo asociados con la asistencia sanitaria.

4. 4. Paciente infectado. Paciente con resultado microbiológico positivo para un MMR y con criterios de infección (criterios CDC) ²²

4. 5. Paciente colonizado. Paciente con resultado microbiológico positivo para un MMR sin criterios de infección.

4. 6. Brote nosocomial por MMR. Este concepto se definirá en cada uno de los protocolos específicos.

5. METODOLOGÍA

5. 1. Casos a declarar al nivel nacional

A nivel nacional se declararán los casos de infección por un MMR (de los sujetos a vigilancia nacional) identificados durante el ingreso hospitalario. Sólo se declarará la primera infección detectada por cada microorganismo en cada ingreso. Si un paciente del que se conoce que está o ha estado colonizado, desarrolla una infección durante el ingreso, será incluido como caso a declarar.

En la notificación se especificará si el paciente se considera un caso incidente o prevalente según las definiciones especificadas en este protocolo.

5. 2. Modo de vigilancia de las infecciones por MMR

La vigilancia se realizará a partir del aislamiento de MMR de muestras clínicas que hayan servido para confirmar un diagnóstico de infección. No se incluirán los casos colonizados identificados a partir de la búsqueda activa (para la identificación precoz de los pacientes colonizados asintomáticos previa a la infección), ni los casos colonizados identificados a partir de muestras clínicas.

Cuando el Sistema nacional de vigilancia de las IRAS esté consolidado, y en función de los resultados obtenidos, se valorará la pertinencia de incluir los casos identificados a partir de la búsqueda activa, siguiendo criterios homogéneos que se especificarán para cada uno de los MMR sujetos a vigilancia nacional.

En el [Anexo 2](#) se exponen las indicaciones orientativas de diferentes muestras clínicas para la vigilancia del estado de portador de bacterias multirresistentes²⁵.

5. 3. Circuito de notificación y recogida de datos

- Los profesionales de los Servicios de Medicina Preventiva o el equipo de vigilancia de las IRAS designado por la dirección de cada hospital, serán los responsables de llevar a cabo la vigilancia de las IRAS por MMR en el ámbito hospitalario.
- El servicio de Medicina Preventiva o el equipo de vigilancia de las IRAS designado en cada hospital) recibirá la notificación de todos los cultivos microbiológicos positivos para los MMR objeto de vigilancia y aplicará los criterios para la definición y clasificación de los casos.
- Para cada uno de los casos que cumplan los criterios establecidos, el hospital abrirá una encuesta epidemiológica ([Anexo 3](#)), que incluirá variables sociodemográficas, factores de riesgo, factores relacionados con la hospitalización y factores relacionados con la infección. Los datos generados en la vigilancia de las IRAS por MMR sujetos a vigilancia nacional en los diferentes hospitales serán enviados a la entidad que tenga las competencias de Vigilancia Epidemiológica de las IRAS de la CA, integrados en la RENAVE.
- La CA enviará los datos al Centro Nacional de Epidemiología cada 3 meses.

5. 4. Población a vigilar

Todos los pacientes ingresados en los hospitales públicos o privados del sistema nacional de vigilancia de las IRAS.

En los protocolos específicos se podrán definir otros grupos de población en función de los criterios de vigilancia que se establezcan.

5. 5. Periodo de la vigilancia

Se hará una vigilancia prospectiva y continua durante todo el año

5. 6. Variables de estudio

Se recogerán variables relativas al hospital, al paciente y a la hospitalización y a la infección.

Ver [Anexo 4](#).

6. DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO

Será recomendable la homogenización de los criterios de corte de marcadores de resistencias (criterios EUCAST), así como la estandarización de los procesos diagnósticos y su interpretación (pruebas fenotípicas, caracterización genotípica y molecular) para asegurar una homogeneidad en las estrategias de investigación y en la vigilancia epidemiológica de los MMR.

En cada uno de los protocolos específicos (SARM, EPC y CD) se especifican los procesos diagnósticos y los puntos de corte epidemiológicos establecidos.

7. MEDIDAS DE CONTROL Y PREVENCIÓN DE LA TRANSMISIÓN DE INFECCIONES/COLONIZACIONES POR MMR

Para la prevención y el control de la transmisión de estas infecciones se precisa una combinación de diferentes medidas como son el refuerzo de las precauciones estándar, con especial énfasis en la higiene de manos, además de la limpieza y desinfección ambiental y la adopción de precauciones basadas en la transmisión hasta la negativización de los cultivos, valoración de la realización de cultivos para la vigilancia del estado de portador, educación de los profesionales y mejoras en la comunicación a los pacientes ⁷.

Se seguirán las correspondientes medidas y recomendaciones de acuerdo a las recomendaciones¹ que se han desarrollado a nivel nacional, por el grupo de trabajo de la medida III.3. del Plan Estratégico y de Acción para reducir el riesgo de selección y diseminación de las resistencias a antibióticos ²⁶.

En el [Anexo 5](#) se reflejan los Niveles de evidencia y fuerza de las recomendaciones para la prevención y control de la transmisión de MMR (CDC/HICPAC).

¹ Recomendaciones sobre precauciones estándar y precauciones basadas en la transmisión de microorganismos. AEMPS. Febrero 2016.

8. SOPORTE INFORMÁTICO DE LA INFORMACIÓN

El Centro Nacional de Epidemiología (CNE) ha desarrollado una plataforma informática (SiViEs) para la vigilancia epidemiológica en la Red nacional de vigilancia epidemiológica (RENAVE), en la que se configurarán las especificaciones técnicas necesarias para incorporar la vigilancia de los MMR. La comunicación con la plataforma se realizará vía web para la captura, salida y análisis de los datos desde la CA. La aplicación permite la entrada automática a través de ficheros o la entrada manual desde cualquier punto de España.

En caso de que las comunidades dispongan de aplicación propia para la vigilancia de las IRAS, el CNE facilitará las especificaciones electrónicas a las CCAA para que puedan notificarse las variables de interés definidas para la vigilancia nacional. Si fuera necesario, además se dará apoyo en la transformación de sus datos para adaptarlos a las especificaciones del formato nacional.

9. ANÁLISIS DE DATOS

9.1. Análisis descriptivo y análisis de secuencia temporal

Se realizará un análisis descriptivo de las variables estudiadas en cada uno de los protocolos y un análisis de secuencia temporal de los casos incidentes de infección por MMR sujetos a vigilancia.

9.2. Indicadores. Indicadores de resultados

9.2.1. Incidencia acumulada de infección: nº total de casos nuevos de infección por microorganismo vigilado en el periodo de estudio*100/ nº pacientes ingresados.

9.2.2. Incidencia acumulada de infección según origen del caso (de inicio hospitalario, de inicio comunitario, de inicio comunitario relacionado con la asistencia sanitaria): nº total de casos nuevos de infección de inicio “X” por microorganismo vigilado en el periodo de estudio*100/ nº pacientes ingresados.

Ejemplo para caso de inicio hospitalario: nº total de casos nuevos de infección de inicio hospitalario por microorganismo vigilado en el periodo de estudio*100/ nº pacientes ingresados.

9.2.3. Densidad de incidencia de infección: nº total de casos nuevos de infección por microorganismo vigilado en el periodo de estudio*1000/ nº de pacientes-día.

Cálculo del denominador “pacientes-día” (estancia hospitalaria, considerándola desde día de ingreso hasta día de alta, el día de alta ya no se contabiliza): sumatorio de la Fecha de alta hospitalaria –Fecha de ingreso hospitalario.

9.2.4. Sensibilidad/resistencia a antibióticos: Porcentaje de pacientes con infecciones causadas por un determinado microorganismo resistente con respecto al total de pacientes con infecciones producidas por ese mismo microorganismo.

Ejemplo: Porcentaje de *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM): nº de pacientes con cultivo positivo (1) a SARM *100/nº de pacientes con cultivo positivo ⁽¹⁾ a *Staphylococcus aureus*, ya sea sensible o resistente a la meticilina.

⁽¹⁾ contabilizando el 1º cultivo positivo (procedente de muestra de diagnóstico clínico, no de una búsqueda activa) durante el periodo de estancia hospitalaria.

Este indicador es de carácter **opcional** para los microorganismos sujetos a vigilancia.

En cada uno de los protocolos específicos de los MMR o de relevancia clínica y epidemiológica a vigilar, se especificarán los indicadores adecuados a analizar en la vigilancia de dicho agente.

10. ELABORACIÓN DE INFORMES Y DIFUSIÓN

Se elaborará un informe nacional anual y se realizarán informes *ad hoc* de acuerdo a la situación epidemiológica. Las CCAA decidirán la periodicidad de sus informes, así como el grado de detalle y desagregación de la información, de acuerdo a sus objetivos.

A nivel nacional el CNE enviará la información al ECDC para participar en la red europea de vigilancia de las IRAS, cuando proceda.

11. ACUERDOS DE CONFIDENCIALIDAD Y CESIÓN DE DATOS A TERCEROS

Los procedimientos para regular los aspectos relacionados con el uso, difusión y cesión de los datos y de la información que se genere en la vigilancia de las IRAS a terceras partes, se especificarán en un anexo al documento marco.

12. BIBLIOGRAFÍA

1. ECDC/EMA Joint Technical Report: The bacterial challenge: time to react. 2009.
Disponible en:
http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0909_TER_The_Bacterial_Challenge_Time_to_React.pdf
2. Cosgrove SE. The relationship between antimicrobial resistance and patient outcomes: mortality, length of hospital stay, and health care costs. *Clin Infect Dis*. 2006; 42(Suppl. 2):S82-S89.
3. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, *et al*. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18(3):268-81.
4. European Centre for Disease Prevention and Control. Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals. Stockholm: ECDC; 2013. Disponible en:
<http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/healthcare-associated-infections-antimicrobial-use-PPS.pdf>
5. Oteo J, Calbo E, Rodríguez-Baño J, *et al*. The threat of the carbapenemase-producing enterobacteriaceae in Spain: Positioning report of the SEIMC study groups, GEIH and GEMARA. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2014; 32(10): 666-70.
6. Oteo J, Saez D, Bautista V, *et al*. Carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* in Spain in 2012. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57:6344-7.
7. Management of Multidrug-Resistant Organisms in Healthcare Settings, 2006. CDC. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, *et al*. The Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. Disponible en:
<http://www.cdc.gov/hicpac/pdf/guidelines/MDROGuideline2006.pdf>
8. Oteo J, Campos J. Valor de los sistemas de vigilancia de resistencia a antibióticos. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003;21(3):123-5.
9. Regulación (EC) nº 853/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo, por la que se establece el Centro Europeo de prevención y control de enfermedades. Disponible en:
http://ecdc.europa.eu/en/aboutus/Key%20Documents/0404_KD_Regulation_establishing_ECDC.pdf

10. Council of the European Union. Council conclusions on Antimicrobial Resistance (AMR).
Disponible en:
http://www.consilium.europa.eu/ueDocs/cms_Data/docs/pressData/en/lsa/101035.pdf
11. Official Journal of the European Union. OJ C 211, 18.7.2012, p. 2-5. Disponible en:
http://www.consilium.europa.eu/uedocs/cms_data/docs/pressdata/en/lsa/131126.pdf
12. Diario oficial de la Unión Europea. Decisión nº 1082/2013/UE del Parlamento Europeo y del Consejo del 22 de octubre de 2013 sobre las amenazas transfronterizas graves para la salud. Disponible en:
http://ec.europa.eu/health/preparedness_response/docs/decision_serious_crossborder_threats_22102013_es.pdf
13. European Centre for Disease Prevention and Control. Risk assessment on the spread of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* (CPE) through patient transfer between healthcare facilities, with special emphasis on cross-border transfer. Stockholm: ECDC; 2011. Disponible en:
http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/110913_Risk_assessment_resistant_CPE.pdf
14. Martínez-Martínez L, Calvo J. Desarrollo de las resistencias a los antibióticos: causas, consecuencias y su importancia para la salud pública. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010; 28 (Supl 4):4-9.
15. Rodríguez Baño J, Pascual A. Microorganismos multirresistentes, ¿adquisición nosocomial o comunitaria? *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2004; 22(9): 505-6.
16. Prevención y control de la infección nosocomial: Promoción de la calidad. Guía de Buenas Prácticas. Consejería de Sanidad. Comunidad de Madrid. 2008.
17. 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. Disponible en:
<http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/pdf/isolation2007.pdf>
18. Guideline for Hand Hygiene in Health-Care Settings. Recommendations of the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee and the HICPAC/SHEA/APIC/IDSA Hand Hygiene Task Force. *MMWR*. 2002; 51(16):1-44.
19. OMS 2003. Prevención de la infección nosocomial. Guía práctica. 2ª edición. Disponible en:
http://www.who.int/csr/resources/publications/ES_WHO_CDS_CSR_EPH_2002_12.pdf

20. Cardoso T, Ribeiro O, Aragão IC, *et al.* Additional risk factors for infection by multidrug-resistant pathogens in healthcare-associated infection: a large cohort study. *BMC Infectious Diseases*. 2012;12:375.
21. Friedman ND, Kaye KS, Stout JE, *et al.* Health care-associated bloodstream infections in adults: a reason to change the accepted definition of community-acquired infections. *Ann Intern Med*. 2002;136:791–7.
22. CDC/NHSN Surveillance Definitions for Specific Types of Infections. January 2015 (Modified April 2015). Disponible en:
http://www.cdc.gov/nhsn/PDFs/pscManual/17pscNosInfDef_current.pdf
23. Catálogo Nacional de Hospitales 2016 (actualizado a 31 de diciembre de 2015).
Disponible en:
<http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/prestaciones/centrosServiciosSNS/hospitales/docs/CNH2016.pdf>
24. Adam T, Evans DB, Murray CJL. Econometric estimation of country-specific hospital costs. In: Tan-Torres Edejer T, *et al*, editors. *Making choices in health: WHO guides to cost-effectiveness analysis*. Geneva. World Health Organization. 2003.
25. Bou Arévalo G, Chaves Sánchez F, Oliver Palomo A, Oteo Iglesias J. Métodos microbiológicos para la vigilancia del estado de portador de bacterias multirresistentes. 55. Oteo Iglesias J (coordinador). *Procedimientos en Microbiología Clínica*. Cencenado Mansilla E, Cantón Moreno R (editores). Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). 2015. Disponible en:
<http://seimc.org/contenidos/documentoscientificos/procedimientosmicrobiologia/seimc-procedimientomicrobiologia55.pdf>
26. Plan estratégico y de acción para reducir el riesgo de selección y diseminación de la resistencia a antibióticos. AEMPS. Disponible en: www.resistenciaantibioticos.es

OTRAS REFERENCIAS CONSULTADAS (por orden alfabético)

- An APIC Guide. Guide to the elimination of Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) transmission in hospital settings, 2nd Edition. 2010. Disponible en:
http://www.apic.org/Resource/_EliminationGuideForm/631fcd91-8773-4067-9f85-ab2a5b157eab/File/MRSA-elimination-guide-2010.pdf
- Armeanu E, Bonten MJM, Weinstein RA. Control of Vancomycin-Resistant Enterococci: One Size Fits All? *Clin Infect Dis*. 2005;41(2): 210-6.

- Department of Health. 2006. Screening for Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) colonisation: A strategy for NHS trust: a summary of best practice. Disponible en:
http://webarchive.nationalarchives.gov.uk/20130107105354/http://www.dh.gov.uk/prod_consum_dh/groups/dh_digitalassets/@dh/@en/documents/digitalasset/dh_063187.pdf
- Duffy J, Sievert D, Rebmann C, *et al.* Effective State-Based Surveillance for Multidrug-Resistant organisms Related to Health Care-Associated Infections. Public Health Reports. 2011; 126: 176-185.
- Gilligan P, Quirke M, Winder S, *et al.* Impact of admission screening for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* on the length of stay in an emergency department. J Hosp Infect. 2010; 75: 99-102.
- Guía de aislamiento para pacientes con infecciones transmisibles. Servicio de Salud del Principado de Asturias. 2007. Disponible en:
http://www.hca.es/huca/web/contenidos/servicios/dirmedica/almacen/preventiva/HV_N_Gu%C3%ADaAislamiento_2007.pdf
- Guidelines for Environmental Infection Control in Health-Care Facilities. Recommendations of CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). Recommendations and Reports. MMWRn 2003; 52(RR10):1-42.
- Huang SS, Platt R. Risk of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection after previous infection or colonization. Clin Infect Dis 2003; 36: 281-5.
- Köck R, Becker K, Cookson B, *et al.* Systematic literature analysis and review of targeted preventive measures to limit healthcare-associated infections by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Euro Surveill. 2014;19(29): pii=20860.
- Nijssen S, Bonten MJM, Weinstein RA. Are Active Microbiological Surveillance and Subsequent Isolation Needed to Prevent the Spread of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*? Clin Infect Dis. 2005; 40(3): 405-9.
- Plan de Prevención y control frente a la infección por Enterobacterias Productoras de Carbapenemasas en la Comunidad de Madrid. Versión 1. Septiembre 2013. Disponible en: <http://www.madrid.org>
- Protocolo de actuación ante pacientes infectados/colonizados por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM). Sociedad Madrileña de Medicina Preventiva. Disponible en: http://www.saludpreventiva.com/web/pdf/Novedades-Protocolo_por_Staphylococcus_aureus_resistente_a_meticilina_SARM_.pdf

- Protocolo de Precauciones Adicionales. Unidad de Control de Infecciones. Servicio de Medicina Preventiva. Hospital Universitario de La Princesa. Comunidad de Madrid. Enero 2012.
- Protocolo de Vigilancia y Control de Microorganismos multirresistentes. Complejo Hospitalario de Cáceres. Mayo 2012. Disponible en:
<http://www.areasaludcaceres.es/docs/files/2225-prueba-vb-en-preps.pdf>
- Troché G, Joly LM, Guibert M, *et al.* Detection and treatment of antibiotic-resistant bacterial carriage in a surgical intensive care unit: a 6-year prospective survey. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2005;26(2):161-5.

13. ANEXOS

Anexo 1. Definiciones de microorganismos multirresistentes (MDR), con resistencia extensa (XDR) y panresistentes (PDR) según género y especie bacteriana

[Volver al texto](#)

Para los microorganismos sujetos a vigilancia nacional

Microorganismo		MDR	XDR	PDR
<i>Staphylococcus aureus</i>	Resistente a la metilina (SARM): <i>S. aureus</i> aislado es no sensible a la oxacilina/metilina	<i>S. aureus</i> aislado es no sensible al menos a un antimicrobiano en 3 o más de las categorías antimicrobianas listadas en la tabla 1 del Anexo 1.	<i>S. aureus</i> aislado es no sensible al menos a un antimicrobiano en todas las categorías antimicrobianas, excepto 2 o menos, listadas en la tabla 1 del Anexo 1.	<i>S. aureus</i> aislado es no sensible a todos los antimicrobianos en todas las categorías antimicrobianas listadas en la tabla 1 del Anexo 1.
<i>Enterobacteriaceae</i>	Productoras de Carbapenemasas (EPC): Cualquier enterobacteria en la que se haya demostrado mediante un ensayo microbiológico o espectrofotométrico la producción de una carbapenemasa	Enterobacteria aislada es no sensible al menos a un antimicrobiano en 3 o más de las categorías antimicrobianas listadas en la tabla 2 del Anexo 1.	Enterobacteria aislada es no sensible al menos a un antimicrobiano en todas las categorías antimicrobianas, excepto 2 o menos, listadas en la tabla 2 del Anexo 1.	Enterobacteria aislada es no sensible a todos los antimicrobianos en todas las categorías antimicrobianas listadas en la tabla 2 del Anexo 1.

Tabla 1. *Staphylococcus aureus*; categorías y agentes antimicrobianos utilizados para la categorización de MDR, XDR y PDR.

Categoría	Antimicrobiano
Aminoglucósidos	Gentamicina
Ansamicinas (Rifamicinas)	Rifampicina/Rifamicina
Cefalosporinas anti-SARM	Ceftarolina
β -lactámicos anti-estafilococo (o cefamicinas)	Oxacilina (o Cefoxitina)*
Fluoroquinolonas	Ciprofloxacino Moxifloxacino
Inhibidores de la síntesis de folatos	Trimetoprim-Sulfametoxazol
Fucidanos	Ácido fusídico
Glicopéptidos	Vancomicina Teicoplanina
Gliciliclinas	Tigeciclina
Lincosamidas	Clindamicina
Lipopéptidos	Daptomicina
Macrólidos	Eritromicina
Oxazolidinonas	Linezolid/Tedizolid
Fenicoles	Cloranfenicol
Ácidos fosfónicos	Fosfomicina
Estreptograminas	Quinupristina/Dalfopristina
Tetraciclinas	Tetraciclina Doxiciclina

	Minociclina
*Oxacilina o cefoxitina representan al resto de los b-lactámicos (y cefamicinas) y la resistencia a cualquiera de ellos predice una resistencia a todas las categorías de antimicrobianos beta-lactámicos que figuran en este documento, con la excepción de las cefalosporinas anti- SARM.	

Tabla 2. Enterobacterias; categorías y agentes antimicrobianos utilizados para la categorización de MDR, XDR y PDR.

Categoría	Antimicrobiano	Especies con resistencia intrínseca*
Aminoglucósidos	Gentamicina	<i>Providencia rettgeri</i> , <i>P.stuartii</i>
	Tobramicina	
Cefalosporinas anti-SARM	Ceftarolina	
Penicilinas antipseudomonas	Piperacilina-tazobactam	<i>Escherichia hermannii</i>
Carbapenemes	Ertapenem	
	Imipenem	
	Meropenem	
Cefalosporinas de 1ª y 2ª generación	Cefazolina	<i>C. freundii</i> , <i>E.aerogenes</i> , <i>E.cloacae</i> , <i>Hafnia alvei</i> , <i>M.morganii</i> , <i>P.penneri</i> , <i>P. vulgaris</i> , <i>P.rettgeri</i> , <i>P.stuartii</i> , <i>S.marcescens</i>
	Cefuroxima	<i>M. morganii</i> , <i>P.penneri</i> , <i>P.vulgaris</i> , <i>S.marcescens</i>
Cefalosporinas de 3ª y 4ª generación	Cefotaxima o Ceftriaxona	
	Ceftazidima	
	Cefepime	
Cefamicinas	Cefoxitina	<i>C freundii</i> , <i>E.aerogenes</i> , <i>E.cloacae</i> , <i>H. alvei</i>
Fluoroquinolonas	Ciprofloxacino	
Inhibidores de la síntesis de folatos	Trimetoprim-Sulfametoxazol	
Glicilciclinas	Tigeciclina	<i>M.morganii</i> , <i>P.mirabilis</i> , <i>P.penneri</i> , <i>P.vulgaris</i> , <i>P.rettgeri</i> , <i>P.stuartii</i>
Monobactamicos	Aztreonam	
Penicilinas	Ampicilina	<i>C.koserii</i> , <i>C.freundii</i> , <i>E.aerogenes</i> , <i>E.cloacae</i> , <i>E.hermannii</i> , <i>H. alvei</i> , <i>Klebsiella spp.</i> , <i>M.morganii</i> , <i>P.penneri</i> , <i>P.vulgaris</i> , <i>P.rettgeri</i> , <i>P.stuartii</i> , <i>S.marcescens</i>
Penicilinas + inhibidores β-lactamasas	Amoxicilina-clavulánico	<i>C.freundii</i> , <i>E aerogenes</i> , <i>E.cloacae</i> , <i>H.alvei</i> , <i>M.morganii</i> , <i>P.rettgeri</i> , <i>P.stuartii</i> , <i>S.marcescens</i>
	Ampicilina-sulbactam	<i>C. freundii</i> , <i>C. koseri</i> , <i>E.aerogenes</i> , <i>E.cloacae</i> , <i>H.alvei</i> , <i>P. rettgeri</i> , <i>S.marcescens</i>
Penicilos	Cloranfenicol	
Ácidos fosfónicos	Fosfomicina	
Polimixinas	Colistina	<i>M.morganii</i> , <i>P.mirabilis</i> , <i>P.penneri</i> , <i>P.vulgaris</i> , <i>P.rettgeri</i> , <i>P.stuartii</i> , <i>S.marcescens</i>
Tetraciclinas	Tetraciclina	<i>M.morganii</i> , <i>P.mirabilis</i> , <i>P.penneri</i> , <i>P.vulgaris</i> , <i>P.rettgeri</i> , <i>P.stuartii</i>
	Doxiciclina	<i>M.morganii</i> , <i>P.penneri</i> , <i>P.vulgaris</i> , <i>P.rettgeri</i> , <i>P.stuartii</i>
	Minociclina	<i>M.morganii</i> , <i>P.penneri</i> , <i>P.vulgaris</i> , <i>P.rettgeri</i> , <i>P.stuartii</i>
* En el caso de especies con resistencia intrínseca a un determinado antimicrobiano, dicho antimicrobiano no será tenido en cuenta en la definición de multirresistencia de dicha especie.		

Fuente: Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, Harbarth S, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. Clin Microbiol Infect. 2012;18(3):268-81.

Anexo 2. Muestras clínicas orientativas para la vigilancia del estado de portador de bacterias multirresistentes

[Volver al texto](#)

Microorganismo	Rectal/ Heces	Perineal	Faríngeo	Nasal	*Aspirado traqueal	*Heridas/ úlceras	*Orina
SARM	-	+	+++	++++	+++	+++	++
Enterobacterias productoras de BLEE, AmpC-p y carbapenemasas	++++	++++	+	-	-	+	+++
<i>Enterococcus</i> spp. R a glucopéptidos	++++	++++	-	-	-	+++	++
<i>Acinetobacter baumannii</i> multirresistente	++++	++++	++++	-	++++	+++	+++
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> multirresistente	+++	+++	++++	-	++++	+++	+++

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

En los protocolos específicos por microorganismo se especificarán los cultivos de vigilancia recomendados.

Fuente: Bou Arévalo G, Chaves Sánchez F, Oliver Palomo A, Oteo Iglesias J. Métodos microbiológicos para la vigilancia del estado de portador de bacterias multirresistentes. 55. Oteo Iglesias J (coordinador). Procedimientos en Microbiología Clínica. Cercenado Mansilla E, Canton Moreno R (editores). Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). 2015. Disponible en: <http://seimc.org/contenidos/documentoscientificos/procedimientosmicrobiologia/seimc-procedimientomicrobiologia55.pdf>

Anexo 3. Encuesta epidemiológica de infecciones por MMR

[Volver al protocolo general](#) / [Volver al protocolo EPC](#) / [Volver al protocolo SARM](#) / [Volver al protocolo ICD](#)

Un paciente podrá ser declarado más de dos veces para infecciones de MMR diferentes, es decir, se declarará cada infección por MMR diferente (aunque sea del mismo paciente).

Módulo de notificación: ☐ Protocolo-SARM ☐ Protocolo- EPC ☐ Protocolo- ICD

Tipo de caso:

En caso de SARM o EPC: ☐ Caso PREVALENTE ☐ Caso INCIDENTE

En caso de ICD: ☐ Caso RECURRENTE ☐ Caso NO RECURRENTE

DATOS DEL DECLARANTE Y DE LA DECLARACIÓN

Comunidad Autónoma hospital declarante: _____

Provincia hospital declarante: _____

Hospital declarante: _____

Identificador del proceso para el declarante²: _____

Fecha para estadística³: __-__-__

DATOS DEL PACIENTE

Identificador del Paciente: _____

Fecha de Nacimiento: __-__-__

Edad en años: _____ Edad en meses en menores de 2 años: _____

Sexo: Hombre ☐ Mujer ☐

Lugar de residencia:

País: _____ C. Autónoma: _____

Provincia: _____ Municipio: _____

Defunción del paciente al alta o al final del seguimiento: ☐ Sí ☐ No

² Identificador del proceso para el declarante: Identificador único por comunidad autónoma, hospital y paciente.

³ Fecha para estadística: Es la fecha de recogida del primer cultivo (u otra técnica diagnóstica) positivo o la más cercana en caso de no conocerla.

Ingreso hospitalario previo (en los últimos 3 meses): ☐ Sí ☐ No ☐

En caso afirmativo, especificar: ☐ Hospital ☐ Centro sociosanitario

DATOS DE LA HOSPITALIZACIÓN

Fecha de ingreso en hospital: __-__-__

Fecha de alta hospitalaria⁴: __-__-__

Servicio de detección del MMR⁵ (según códigos del [anexo 6](#)):

Fecha de inicio de medidas de precaución en el paciente: __-__-__

Fecha de fin de medidas de precaución en el paciente: __-__-__

Causas de finalización de las medidas de precaución en el paciente:

- ☐ Negativización de cultivos (*en el caso de SARM y/o EPC*)
- ☐ Paciente lleva más de 48 h sin diarrea (*en el caso de ICD*)
- ☐ Alta hospitalaria
- ☐ Exitus

DATOS DE LA INFECCIÓN

Fecha de inicio de los síntomas: __-__-__ (*Sólo registrar para ICD*)

Localización de la infección: (*Sólo registrar para SARM y EPC*):

- | | |
|---|--|
| ☐ Infección de localización quirúrgica | ☐ Infecciones del aparato reproductor
femenino/masculino |
| ☐ Infección del tracto urinario | ☐ Infecciones osteoarticulares |
| ☐ Neumonía | ☐ Infecciones cardiovasculares |
| ☐ Infección de vías respiratorias bajas (no
neumonía) | ☐ Infecciones del sistema nervioso central |
| ☐ Infección de vías respiratorias altas | ☐ Infecciones oculares |
| ☐ Bacteriemia | ☐ Gastroenteritis |
| ☐ Fiebre sin foco | ☐ Infecciones del aparato digestivo (no GEA) |
| ☐ Infecciones de piel/partes blandas | ☐ Otras infecciones |

⁴ Fecha de alta hospitalaria o fecha del fallecimiento en el hospital o fecha del último seguimiento del paciente si se desconoce la fecha de alta

⁵ Servicio/unidad en el que está ubicado el paciente cuando se cursa la primera muestra positiva para el MMR

Especificar _____

Clasificación del caso según origen

☐ De inicio hospitalario

☐ De inicio en este hospital

☐ De inicio en otro hospital

☐ De inicio comunitario relacionado con la asistencia sanitaria

☐ Comunitario

Se ha realizado estudio de contactos: ☐ Sí ☐ No ☐ Desc

En caso de respuesta afirmativa:

Número de positivos: _____

Número de negativos: _____

El caso forma parte de un BROTE: ☐ Sí ☐ No Identificador del brote: _____

DATOS MICROBIOLÓGICOS

Fecha del cultivo (o técnica diagnóstica empleada) positivo⁶: __-__-__

Tipo de muestra que define el caso:

☐ Exudado de herida

☐ Muestra respiratoria

☐ Sangre

☐ Absceso

☐ Orina

☐ Otras

☐ Heces

Especificar _____

Envío de muestra al Laboratorio Nacional de Referencia (LNR): ☐ Sí ☐ No

Información microbiológica específica para EPC:

Agente causal: _____

Tipo de carbapenemasa identificada en el cultivo positivo que define el caso:

☐ KPC

☐ MBL. Especificar:

☐ VIM

☐ IMP

☐ NDM

☐ OXA-48

☐ OTRA. Especificar: _____

⁶ Fecha de recogida del cultivo (o la técnica diagnóstica empleada) positivo que define el caso

En caso de disponer de información sobre el clon, especificar: _____

Información microbiológica específica para ICD

Registrar si se dispone de la siguiente información:

Algoritmo microbiológico utilizado para el diagnóstico:

- ☐ Algoritmo de dos pasos (recomendado por SEIMC)⁷
- ☐ Algoritmo de tres pasos (recomendado por SEIMC)
- ☐ Algoritmos propuestos por ECDC⁸ (recomendado por ESCMID)

Especificar algoritmo: _____

- ☐ Algoritmos propuestos por ECDC (otros)

Especificar algoritmo: _____

- ☐ Otros algoritmos:

Especificar algoritmo: _____

PCR-ribotipo: _____

Método de ribotipificación:

- ☐ PCR y posterior electroforesis en geles
- ☐ PCR mediante electroforesis capilar
- ☐ Otros. Especificar: _____

Producción de toxinas A y/o B: ☐ Sí ☐ No ☐ Test no realizado

Presencia de genes de la toxina binaria: ☐ Sí ☐ No ☐ Test no realizado

Prueba de sensibilidad antimicrobiana realizada: ☐ Sí ☐ No ☐ Test no realizado

	CMI (mg/L)	Método para la CMI	SIR (S=sensible, dosis estándar; I= sensible, exposición elevada; R=resistente) o desconocido
Metronidazol			
Vancomicina			

⁷ Alcalá Hernández L, Marín Arriaza M, Mena Ribas A, Niubó Bosh J. Diagnóstico microbiológico de la infección por *Clostridium difficile*. 53. Alcalá Hernández L (coordinador). Procedimientos en Microbiología Clínica. Cercenado Mansilla E, Cantón Moreno R (editores). Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). 2015.

⁸ European Centre for Disease Prevention and Control. European Surveillance of *Clostridium difficile* infections. Surveillance protocol version 2.2. Stockholm: ECDC; 2015. Disponible en: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/European-surveillance-clostridium-difficile.v2FINAL.pdf>

Moxifloxacino			
Fidaxomicina			

OBSERVACIONES ⁹

⁹ Incluir toda la información relevante no indicada en el resto de la encuesta

Anexo 4. Estructura de la base de datos del Protocolo-MMR

[Volver al texto](#)

1. VARIABLES TÉCNICAS

Nombre de la variable	Descripción de las variables	Valores de las variables
Comunidad autónoma	La comunidad autónoma que aporta los datos	Listado de Comunidades
Provincia	Provincia a la que pertenece el hospital	Listado de provincias por CA
Fecha para estadística	Fecha de recogida del primer cultivo positivo	Fecha (DD-MM-YYYY)

2. VARIABLES RELATIVAS AL HOSPITAL

Nombre de la variable	Descripción de la variables	Valores de la variable
Hospital ID	Código identificativo del hospital ¹ (según Catálogo Nacional de Hospitales); debería permanecer idéntico todos los años/periodos de vigilancia	
Tamaño del hospital ²	Categorías de hospitales según número de camas (CMBD)	CAT_1 =Menos de 200 Camas CAT_2= 200-500 Camas CAT_3= 501-1000 Camas CAT_4= Más de 1000 Camas
Tipo de hospital ²	Tipo de hospital	Hospital primario Hospital secundario Hospital terciario Hospital especializado

**** NOTA:** Las variables relativas al hospital (Hospital ID, Tamaño del hospital y Tipo de hospital) se solicitarán a la comunidad autónoma una vez al año, al inicio del comienzo de la vigilancia. Ver Documento “Estructura de la base de datos relativos al hospital a la unidad de los protocolos del Sistema Nacional de Vigilancia de las IRAS”

⁽¹⁾Se utilizará el código asignado al hospital según Catálogo Nacional de Hospitales que edita anualmente el MSSSI ²³.

⁽²⁾ Para la distribución de casos por tipo de hospital, se utilizarán dos clasificaciones:

- **Por tamaño: según número de camas.**
 - Menos de 200 Camas
 - 200-500 Camas
 - 501-1000 Camas
 - Más de 1000 Camas
- **Por niveles, según la dotación y capacidad de atención sanitaria²⁴:**
 - Hospital Primario:
 - a menudo referido como “de primer nivel”
 - tiene pocas especialidades (principalmente medicina interna, obstetricia-ginecología, pediatría, cirugía general, o sólo medicina general)
 - tiene limitados servicios de laboratorio; los servicios son accesibles para un diagnóstico general y no para estudios especializados, p.e., de anatomía patológica.
 - Hospital Secundario:
 - a menudo referido como “hospital provincial”
 - es un hospital con un elevado grado de diferenciación en cuanto a funciones; puede tener de cinco a diez especialidades clínicas, como hematología, oncología, nefrología, UCI
 - recibe pacientes referidos desde otros hospitales (primarios).

- Hospital Terciario:
 - a menudo referido como hospital “central”, “regional” o “de tercer nivel”
 - cuenta con personal y equipos técnicos muy especializados, como hematología, trasplantes, cirugía cardio-torácica, neurocirugía
 - los servicios clínicos son altamente diferenciados en cuanto a funciones
 - cuenta con equipos especializados de imagen
 - proporciona servicios regionales y de forma regular recibe pacientes referidos desde otros hospitales (primarios y secundarios).
- Hospital Especializado:
 - con una especialidad clínica definida y posibles subespecialidades
 - cuenta con personal y equipo técnico especializado.

3. VARIABLES RELATIVAS AL PACIENTE Y AL INGRESO HOSPITALARIO

Nombre de la variable	Descripción de la variables	Valores de la variable
Identificación del paciente	Código numérico para cada paciente, único dentro del hospital. Código anónimo asignado por el hospital a un paciente concreto	CIP autonómico/CIP SNS
Fecha de nacimiento		Fecha (DD-MM-YYYY)
Sexo		H= Hombre M= Mujer
Defunción del paciente al alta o al final del seguimiento	Defunción o no del paciente al alta hospitalaria o al final del seguimiento hospitalario	Si= Sí No= No
Fecha de ingreso en hospital	Fecha de ingreso hospitalario del paciente	Fecha (DD-MM-YYYY)
Fecha de alta hospitalaria	Fecha de alta hospitalaria o fecha del fallecimiento en el hospital o fecha del último seguimiento realizado en el hospital, si se desconoce la fecha de alta	Fecha (DD-MM-YYYY)
Ingreso hospitalario previo	Ingreso previo en un centro hospitalario en los últimos 3 meses	Si= Sí No= No Si la respuesta es afirmativa, especificar si en hospital o en centro socio-sanitario
Servicio de detección del MMR	Servicio/unidad donde el paciente está ubicado cuando se cursa la primera muestra positiva para el MMR	<i>*Ver codificación en Anexo 6</i>
Fecha de inicio de medidas de precaución en el paciente	Fecha de inicio de medidas de aislamiento	Fecha (DD-MM-YYYY)
Fecha fin de medidas de precaución en el paciente	Fecha de fin de las medidas de aislamiento	Fecha (DD-MM-YYYY)
Motivo fin de medidas de precaución del paciente	Causa de finalización de las medidas de aislamiento del paciente	Negativización cultivos (según criterios definidos en protocolo). Aplicable sólo a SARM y EPC Mejoría del paciente: > 48 h sin diarrea. Aplicable sólo a ICD Alta hospitalaria Exitus

4. VARIABLES RELATIVAS A LA INFECCIÓN Y AL DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO

Nombre de la variable	Descripción de la variables	Valores de la variable
Protocolo de notificación (MMR)	Especificar microorganismo que se notifica	EPC SARM CD
Tipo de caso	Tipo de caso en función del microorganismo (prevalente/incidente o recurrente/no recurrente)	<i>Sólo para SARM y/o EPC</i> - Prevalente - Incidente <i>Sólo para ICD</i> - Caso recurrente - Caso no recurrente
Fecha de inicio de los síntomas <i>*Sólo para ICD</i>	Sólo contestar si el inicio de los síntomas fue en el ingreso actual. Si se desconoce, poner la fecha de inicio del tratamiento para esta infección o la fecha de la toma de la primera muestra microbiológica. Si no tiene tratamiento o no se ha tomado muestra, tratar de hacer una estimación	Fecha (DD-MM-YYYY)
Localización de la infección <i>* Sólo para SARM y/o EPC</i>	Lugar de la infección	- Infección de localización quirúrgica - Infección del tracto urinario - Neumonía - Infección de vías respiratorias bajas (no neumonía) - Infección de vías respiratorias altas - Bacteriemia - Gastroenteritis - Infecciones del aparato digestivo (no GEA) - Fiebre sin foco - Infecciones de piel/partes blandas infecciones del aparato reproductor femenino o masculino - Infecciones osteoarticulares - Infecciones cardiovasculares - Infecciones del sistema nervioso central - Infecciones oculares - Otras infecciones a especificar
Clasificación del Caso según origen	De inicio hospitalario / de inicio comunitario relacionado con la asistencia sanitaria/ Comunitario	De inicio hospitalario - de inicio en este hospital - de inicio en otro hospital De inicio comunitario relacionado con la asistencia sanitaria Comunitario
Estudio de contactos	Se ha realizado estudio de contactos	Si= Sí No= No Des = Desconocida Si respuesta es afirmativa, especificar número de positivos y número de negativos
Brote	La infección está asociada a un brote. Dar	Si= Sí

	identificador del brote	No= No
Fecha cultivo o técnica diagnóstica empleada (+)	Fecha de toma de muestra (+) que define el caso	Fecha (DD-MM-YYYY)
Tipo de muestra * Sólo para SARM y/o EPC	Origen de la muestra positiva, que define el caso.	Exudado de herida Sangre Orina Heces Muestra respiratoria Absceso Otros (especificar)
Información microbiológica específica para EPC (ver Protocolo-EPC)		
Agente causal	Especificar especie de Enterobacteria	Anexo 7
Tipo de resistencia	Tipo de carbapenemasa identificada en el cultivo positivo que define el caso	KPC MBL - VIM - IMP - NDM OXA-48 OTRAS
Información microbiológica específica para ICD (ver Protocolo-ICD)		
Algoritmo microbiológico utilizado para el diagnóstico de ICD	Definidos en protocolo específico de ICD	Algoritmo de dos pasos (recomendado por SEIMC) Algoritmo de tres pasos (recomendado por SEIMC) Algoritmos propuestos por ECDC (recomendado por ESCMID) Algoritmos propuestos por ECDC (otros) Otros algoritmos
PCR-ribotipo	PCR-ribotipo del CD aislado	Especificar el PCR-ribotipo del aislamiento del <i>Clostridioides difficile</i> determinado por el método de ribotipificación utilizado.
Método ribotipificación	Método utilizado para el ribotipificación	- PCR y posterior electroforesis en geles - PCR mediante electroforesis capilar - Otros, especificar
Producción de toxinas A y/o B	Producción de toxinas A y/o B por PCR o por EIE	- Positivo - Negativo -Test no realizado
Presencia de genes de la toxina binaria	Detección de genes de la toxina binaria por PCR	- Positivo - Negativo -Test no realizado
Sensibilidad antimicrobiana	Prueba de sensibilidad antimicrobiana realizada	-Sí -No -Test no realizado

Anexo 5. Niveles de evidencia y fuerza de las recomendaciones para la prevención y control de la transmisión de MMR

[Volver al texto](#)

MEDIDAS	RECOMENDACIONES	NIVEL DE EVIDENCIA Y FUERZA DE LAS RECOMENDACIONES (Sistema CDC/HICPAC) ¹⁻³
Medidas administrativas	Priorizar la prevención/control de MMR dentro de los programas de seguridad del paciente y del personal sanitario. Aportar recursos humanos y económicos.	IB
	Identificar expertos consultores y expertos en análisis de datos epidemiológicos y en estrategias de prevención y control.	II
	Implementar sistemas de comunicación de la información a los servicios y personal sanitario en el control de infecciones.	
	Implementar un procedimiento multidisciplinar de seguimiento y mejora de la adherencia del personal sanitario a las medidas recomendadas de Precauciones Universales y Adicionales.	IB
	Establecer sistemas de alerta de pacientes infectados/colonizados por MMR o con riesgo y que permitan la comunicación de entre hospitales.	
	Participación en alianzas locales, regionales o nacionales en la lucha contra los MMR.	
	Feed-back actualizado al personal sanitario, al menos anualmente (cambios en prevalencia, problemas de evaluación planes de mejora en desarrollo...).	
Educación y formación	Desarrollo de un sistema que asegure la educación y formación en la prevención y riesgo de infección por MMR al personal sanitario, tanto en adherencia a recomendaciones como en estrategias de prevención de infecciones.	
Uso racional de los antimicrobianos	Revisión actualizada a nivel hospitalario de los patrones de sensibilidad de los antibiogramas y actualización al menos anualmente de las guías de tratamientos antimicrobianos.	IB
	Implementar sistemas para promover el uso apropiado de los antimicrobianos por los clínicos (PROAs...).	
Vigilancia Precauciones para prevenir la transmisión	Utilizar métodos de laboratorio estandarizados y seguir las guías recomendadas para determinar la sensibilidad antimicrobiana de los MMR.	IB
	Establecer sistemas de alerta microbiológica para detectar y comunicar infecciones/colonizaciones por MMR.	
	Realizar informe de sensibilidad-resistencia de los antimicrobianos a nivel de hospital y de servicios o unidades específicas.	
	Implementar protocolos de laboratorio para almacenamiento de aislamiento y posterior tipificación molecular, si es necesario.	
	Desarrollar e implementar protocolos de vigilancia epidemiológica activa en pacientes de riesgo.	

Sistema Nacional de Vigilancia de las Infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria

Protocolo de vigilancia y control de microorganismos multirresistentes o de especial relevancia clínico-epidemiológica (Protocolo-MMR)

	Realizar estudios de prevalencia de cultivos de MMR para evaluar si la transmisión ha disminuido o cesado.	
	Estudio de colonización de contactos de un caso.	
	Vigilancia del personal sanitario cuando haya evidencia de implicación en la transmisión de MMR.	
	Calcular y analizar tasas de incidencia de MMR.	
	Monitorizar tendencias en la incidencia de los MMR vigilados para valorar la realización de intervenciones necesarias.	IA
Precauciones para prevenir la transmisión	Aplicar las Precauciones Estándar, como a todo paciente ingresado en el hospital sin importar su diagnóstico o nivel presumible de infección.	IB
	Aplicar las Precauciones Adicionales de contacto a todo paciente ingresado en el hospital colonizado o infectado por un MMR.	IA
	Higiene de manos.	
	Uso de guantes y bata antes o al entrar en la habitación del paciente.	IB
	Uso de mascarilla durante los procedimientos y actividades del cuidado del paciente que puedan generar salpicaduras o nebulizaciones de sangre, fluidos corporales, secreciones y excreciones.	
	Aplicar las Precauciones de Contacto a la espera de resultados de cultivos de vigilancia epidemiológica activa (estudio contacto/portadores).	
	Ubicación del paciente en una habitación individual. Si no es posible, realizar aislamiento de cohortes: agrupando los casos con una misma infección.	
	No admitir nuevos ingresos en la unidad si la transmisión continúa a pesar de haber implementado e intensificado las medidas de control.	
Control medioambiental	Seguir las recomendaciones de las guías de limpieza, desinfección y esterilización para el mantenimiento de las áreas y equipo para el cuidado del paciente.	IB
	Utilizar material no reutilizable en los pacientes infectados o colonizados con un MMR.	
	Priorizar la limpieza de las habitaciones de los pacientes con Precauciones de contacto, centrándose en la limpieza y desinfección de superficies ambientales, camas, equipos de cama, grifos y otras superficies que habitualmente se tocan y el equipamiento.	
	Cultivos ambientales (superficies, equipos compartidos...) sólo cuando se evidencia posible implicación epidemiológica en la transmisión	
Descolonización	No recomendaciones de forma rutinaria.	

Sistema CDC/HICPAC para categorización de las recomendaciones	Relación con GRADE
Categoría IA: Fuertemente recomendadas para todos los hospitales y fuertemente avaladas por estudios experimentales, clínicos o epidemiológicos bien diseñados	Alta a moderada calidad de la evidencia y fuerte recomendación a favor
Categoría IB: Fuertemente recomendadas por todos los hospitales y avalados por algunos estudios clínicos o epidemiológicos y una fuerte justificación teórica	Baja a muy baja calidad de la evidencia y fuerte recomendación a favor
Categoría IC: Requiere para su implementación una normativa de organismos estatales y/o federales	Representa las prácticas que requieren una normativa estatal o federal, independientemente de la calidad de las pruebas
Categoría II: Recomendadas en algunos hospitales con fuerte justificación teórica y estudios clínicos o epidemiológicos sugestivos, pero no definitivos, evidencia limitada	Baja a muy baja calidad de la evidencia y débil recomendación a favor
No recomendadas: no hay evidencia suficiente ni existe consenso acerca de su eficacia	Fuerte recomendación en contra

El sistema de clasificación de la calidad de la evidencia y fuerza de las recomendaciones de HICPAC (Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee) utilizado por los CDC¹ ha actualizado el esquema de categorización de las recomendaciones². Las directrices que propone HICPAC se basan ahora en la realización de revisiones sistemáticas con la mejor evidencia disponible, utilizando la metodología GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation)³.

¹ Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, *et al.* The Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. Management of Multidrug-Resistant Organisms in Healthcare Settings, 2006. CDC.

² <http://www.gradeworkinggroup.org/index.htm>

³ Umscheid CA, Agarwal RK, Brennan PJ for the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). Updating the Guideline Methodology of the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC)

Anexo 6. Códigos de servicios/especialidades/unidades hospitalarias

[Volver al texto](#)

Fuente: Adaptación del CMBD (Conjunto Mínimo Básico de datos) y del anexo sobre especialidades asistenciales y sus códigos del Protocolo del Estudio EPINE-EPPSS 2017, versión 10.0. Disponibles en:

<http://pestadistico.inteligenciadegestion.msssi.es/publicoSNS/comun/DefaultPublico.aspx>

<http://hws.vhebron.net/epine/Descargas/EPINE-EPPS%20Protocolo.pdf>

ACV	Angiología y Cirugía Vascular	NEF	Nefrología
ALG	Alergología	NEFPED	Nefrología/Transplante renal pediátrico
ANR	Anestesia y Reanimación	NEO	Neonatología
CAR	Cardiología	NML	Neumología
CARPED	Cardiología pediátrica	NRC	Neurocirugía
CCA	Cirugía Cardíaca	NRL	Neurología
CCAV	Cirugía Cardíaca y Vascular	OBG	Obstetricia y Ginecología
CCI	Cirugía Cardíaca infantil	OBS	Obstetricia
CCVI	Cirugía Cardiovascular Pediátrica	OFT	Oftalmología
CGI	Cirugía General Infantil	ONC	Oncología Médica
CGD	Cirugía General y Digestiva	ONCPED	Oncología pediátrica
CMF	Cirugía Maxilofacial	ONR	Oncología Radioterápica
CPE	Cirugía Pediátrica	ORL	Otorrinolaringología
CPL	Cirugía Plástica y Reparadora	OTR	Otros servicios/unidades no incluidas
CTO	Cirugía Torácica	OTRM	Otros servicios/unidades médicas
DER	Dermatología	OTRQ	Otros servicios/unidades quirúrgicas
DIG	Digestivo	PED	Pediatría
END	Endocrinología	PSQ	Psiquiatría
GIN	Ginecología	QUEMAD	Unidad de Quemados
GRT	Geriatría	RAI	Radiología Intervencionista
HEM	Hematología Clínica	RDT	Radioterapia
HEMPED	Hematología/TMO pediátrica	REH	Rehabilitación
INF	Enfermedades Infecciosas	REU	Reumatología
LIT	Litotricia	TRA	Traumatología y C. Ortopédica
MIN	Medicina Intensiva Neonatal	UCP	Unidad de Cuidados Paliativos
MIP	Medicina Intensiva Pediátrica	UDO	Unidad del Dolor
MIR	Medicina Interna	URG	Urgencias
MIV	Medicina Intensiva	URO	Urología
MIX	Planta mixta	UTR	Unidades de Extr.y Trasplantes
MNU	Medicina Nuclear		

Anexo 7. Lista de códigos de Enterobacterias

Fuente: Estudio EPINE-EPPS 2017. Protocolo. Versión 10.0 (12 Abril 2017) y European Centre for Disease Prevention and Control. Point prevalence survey of healthcare associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals – protocol version 5.3. Stockholm. ECDC; 2016.

[Volver al texto](#)

Es una adaptación del sistema internacional de codificación original WHOCARE

Agrupación	Microorganismo	Código
Bacilos Gram – Enterobacterias	<i>Citrobacter freundii</i>	CitFreundii
	<i>Citrobacter koseri</i> (p.e. <i>diversus</i>)	CitKoseri
	<i>Citrobacter</i> spp., otros	CitOtr
	<i>Citrobacter</i> spp., sin especificar	CitSpp
	<i>Escherichia coli</i>	Ecoli
	<i>Enterobacter aerogenes</i>	EnteAerog
	<i>Enterobacter agglomerans</i>	EnteAgglo
	<i>Enterobacter cloacae</i>	EnteCloacae
	<i>Enterobacter gergoviae</i>	EnteGergo
	<i>Enterobacter</i> spp., otros	EnteOtr
	Otras enterobacterias	EnterobOtr
	Enterobacterias sin especificar	EnterobSpp
	<i>Enterobacter sakazakii</i>	EnteSakaz
	<i>Enterobacter</i> spp., sin especificar	EnteSpp
	<i>Hafnia alvei</i>	HafniaA
	<i>Hafnia</i> spp.	HafniaSpp
	<i>Klebsiella</i> spp., otros	KlebOtr
	<i>Klebsiella oxytoca</i>	KlebOxito
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	KlebPneumo
	<i>Klebsiella</i> spp., sin especificar	KlebSpp
	<i>Morganella morganii</i>	MorgaMorga
	<i>Morganella</i> spp.	MorgaSpp
	<i>Proteus mirabilis</i>	ProtMirab
	<i>Proteus</i> spp., otros	ProtOtr
	<i>Proteus</i> spp., sin especificar	ProtSpp
	<i>Proteus vulgaris</i>	ProtVulga
	<i>Providencia</i> spp.	ProvidSpp
	<i>Providencia stuartii</i>	ProvidStua
	<i>Salmonella enteritidis</i>	SalmonEnteri
	<i>Salmonella</i> spp., otros	SalmonOtr

	<i>Salmonella</i> spp., sin especificar	SalmonSpp
	<i>Salmonella typhi</i> o <i>paratyphi</i>	SalmonTyfPar
	<i>Salmonella typhimurium</i>	SalmonTyphim
	<i>Serratia liquefaciens</i>	SerraLique
	<i>Serratia marcescens</i>	SerraMarce
	<i>Serratia</i> spp., otros	SerraOtr
	<i>Serratia</i> spp., sin especificar	SerraSpp
	<i>Shigella</i> spp.	ShigelSpp
	<i>Yersinia</i> spp.	YersinSpp

14. PROTOCOLOS ESPECÍFICOS

Protocolo de vigilancia y control de microorganismos multirresistentes o de especial relevancia clínico-epidemiológica (Protocolo-MMR). Módulo 1

Protocolo específico de vigilancia y control de Enterobacterias productoras de carbapenemasas en hospitales (Protocolo-EPC)

Noviembre 2017

ÍNDICE

ACRÓNIMOS

1. IMPACTO Y EPIDEMIOLOGÍA DE LAS EPC

2. DEFINICIONES Y CONCEPTOS CLAVES

3. METODOLOGÍA DE LA VIGILANCIA

3.1. Definición de caso de EPC a declarar al sistema nacional de vigilancia de las IRAS

3.2. Modo de vigilancia de las infecciones por EPC

3.3. Población a vigilar

3.4. Periodo de la vigilancia

3.5. Circuito de notificación y recogida de datos

4. SEGUIMIENTO DEL PACIENTE INFECTADO/COLONIZADO POR SARM

5. MEDIDAS DE ACTUACIÓN EN CASO DE BROTE

5.1. Definición de brote nosocomial por EPC

5.2. Notificación

5.3. Estudio de contacto y criterios de cribado

5.4. Finalización del brote

6. DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO DE LAS EPC

7. ANÁLISIS DE DATOS. INDICADORES DE RESULTADOS

8. BIBLIOGRAFÍA

ACRÓNIMOS

CA	Comunidad Autónoma
CCAES	Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias
CLSI	<i>Clinical and Laboratory Standards Institute</i>
CNE	Centro Nacional de Epidemiología
CNM	Centro Nacional de Microbiología
CMI	Concentración mínima inhibitoria
DI	Densidad de incidencia
EPC	Enterobacterias productoras de carbapenemasas
ERC	Enterobacterias resistentes a los carbapenémicos
EUCAST	<i>European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing</i>
EuSCAPE	<i>European Survey on Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae</i>
GEIH	Grupo de Estudio de la Infección Hospitalaria (SEIMC)
GEMARA	Grupo de estudio de los Mecanismos de Acción y de la Resistencia a los antimicrobianos (SEIMC)
IA	Incidencia acumulada
IRAS	Infección relacionada con la asistencia sanitaria
MDR	Multirresistencia
MMR	Microorganismo multirresistente
PDR	Panresistencia
RAM	Resistencia a los antimicrobianos
REIPI	Red Española de Investigación en Patología Infecciosa
SEIMC	Sociedad española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica
UCI	Unidad de Cuidados Intensivos
UE/EEE	Unión Europea/Espacio Económico Europeo
XDR	Resistencia extensa

1. IMPACTO Y EPIDEMIOLOGÍA DE LAS EPC

En la última década, las resistencias a antimicrobianos (RAM) de las enterobacterias en Europa ¹ y en el mundo entero se han ido incrementando para los antibióticos de 1ª y 2ª línea (betalactámicos, fluoroquinolonas y aminoglucósidos), así como para los antibióticos betalactámicos de espectro extendido (cefalosporinas de 3ª generación) ², lo que ha generado un aumento en el consumo de antibióticos carbapenémicos y la aparición de cepas resistentes a ellos. En la actualidad, una de las mayores amenazas en el campo de la resistencia a antibióticos en Europa y en nuestro país, es la rápida diseminación de cepas multirresistentes (MDR) y con resistencia extensa (XDR) productoras de carbapenemasas, frente a las cuales las alternativas terapéuticas son muy limitadas, lo que las convierte en una amenaza para la salud y para la seguridad de los pacientes ^{3,4}.

Las carbapenemasas son un grupo de enzimas capaces de hidrolizar los carbapenémicos y de conferir, en la mayoría de los casos, resistencias tanto a los antibióticos betalactámicos como a los carbapenémicos (que generalmente constituyen el último eslabón terapéutico) ⁵.

Las principales carbapenemasas presentes en enterobacterias se agrupan en las siguientes clases moleculares (clasificación de Ambler) ⁶:

1. Clase A, principalmente enzimas del tipo KPC.
2. Clase B o metalobetalactamasas (MBL), principalmente enzimas del tipo VIM, IMP, y NDM.
3. Clase D, principalmente del tipo OXA (OXA-48).

La adquisición de carbapenemasas está mediada, en su mayoría, por plásmidos, lo que facilita su diseminación intra e interespecies³.

Frecuentemente las cepas productoras de carbapenemasas presentan corresistencias a otras familias de antibióticos no beta-lactámicos, por lo que son habituales los casos de resistencia extensa o panresistencia (PDR)⁷. Esta aparición y diseminación de resistencia a algunos de los pocos antibióticos que permanecen activos frente a las EPC, como por ejemplo, amikacina, colistina y tigeciclina, está agravando el problema. En este sentido, una posible diseminación del gen plasmídico de resistencia a colistina *mcr*-, recientemente descrito, supone una amenaza añadida ⁸.

Un estudio multicéntrico realizado en España en 2013 (proyecto GEIH-GEMARA-REIPI) ⁹ bajo la coordinación del Centro Nacional de Microbiología (CNM), determinó que OXA-48 y VIM-1 fueron las carbapenemasas más frecuentes en España (71,5% y 25,3%, respectivamente). *Klebsiella pneumoniae* (74,4%), *Enterobacter cloacae* (10,3%) y *Escherichia coli* (8,4%) fueron las especies más afectadas. La mayor prevalencia de EPC se encontró para *K. pneumoniae* (1,7%), lo que muestra una importante evolución desde 2009 (0,2%). Además se detectó una amplia diseminación de algunos

clones exitosos de *K. pneumoniae* (ST11/OXA-48, ST15/OXA-48, ST405/OXA-48, ST11/VIM-1). La diseminación de las EPC en España afectó a casi el 70% de todas las provincias con un potencial riesgo de diseminación de cadenas de EPC interregional. Aunque con una menor prevalencia, otras carbapenemasas como las KPC y las NMD también están aumentando en España generando importantes brotes intra-interhospitalarios¹⁰⁻¹³.

Debido al movimiento de pacientes entre los diferentes centros sanitarios, su transmisión y diseminación tiene importantes repercusiones tanto en el hospital como en el ámbito extrahospitalario. Así, paralelamente al incremento de las EPC en el medio hospitalario, se está produciendo un aumento de su detección en pacientes extrahospitalarios, lo que aumenta el riesgo de una rápida diseminación en la comunidad^{3,4}.

Una reciente evaluación por un grupo de expertos nacionales que participaron en el proyecto europeo EuSCAPE (*European Survey on Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae*)¹⁴ mostró que del 2013 hasta ahora, la situación epidemiológica ha empeorado, con 13 de los 38 países del UE/EEE con transmisión de EPC interregional o en situación endémica. España ha pasado de presentar brotes por EPC esporádicos en 2010 a un estado de transmisión interregional en 2014-2015.

Estamos, pues, ante un importante problema de Salud Pública, lo que hace necesario el abordaje de la vigilancia de las EPC dentro del Sistema Nacional de Vigilancia de Microorganismos Multirresistentes, que permita la detección precoz de nuevos patógenos resistentes o de nuevas resistencias en un microorganismo, y la detección precoz de brotes, así como la monitorización de incidencias y el análisis de tendencias, que guíen la implementación de las medidas preventivas e intervenciones apropiadas.

2. DEFINICIONES Y CONCEPTOS CLAVES

2.1. Enterobacterias productoras de carbapenemasas (EPC): enterobacterias (*Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter* spp., *Serratia marcescens*, *Morganella morganii*, *Citrobacter* spp., u otras) en las que se ha demostrado por detección molecular la producción de una carbapenemasa, en aquellos centros que la posean o en su defecto en el centro de microbiología de referencia de su CA o nacional.

2.2. Enterobacterias resistentes a carbapenémicos (ERC): enterobacterias categorizadas como resistentes al menos a un antibiótico carbapenémico (imipenem, meropenem, doripenem o

ertapenem) según los puntos de corte clínicos establecidos por EUCAST (www.eucast.org), ya sea mediante halos de inhibición en la técnica de difusión disco-placa como por concentración mínima inhibitoria (CMI).

2.3. Carbapenemasas: grupo de enzimas capaces de hidrolizar los carbapenémicos y de conferir, en la mayoría de los casos, resistencias a estos antimicrobianos. La mayoría de las EPC son resistentes, al menos, a un antibiótico carbapenémico, aunque no son infrecuentes las cepas que presentan sensibilidad a alguno de ellos.

2.4. Caso incidente y caso prevalente de EPC

- **Caso incidente de EPC:** paciente que ingresa y que tiene una primera muestra positiva para una EPC (muestra clínica no resultado de una búsqueda activa) y del que no se tenga constancia en el centro declarante, con la información disponible, de antecedente de infección o colonización por esa EPC previamente al ingreso actual.
- **Caso prevalente de EPC:** paciente que ingresa y tiene una muestra positiva para una EPC (muestra clínica no resultado de una búsqueda activa), y del que se tiene constancia que ha estado infectado o colonizado por esa EPC previamente al ingreso actual (en ese centro hospitalario o en otro).

2.5. Clasificación de caso de EPC según origen

- **Caso de EPC de inicio hospitalario:** se aísla una EPC en un paciente que lleva más de 48 horas ingresado o en las primeras 48 horas, si viene trasladado de otro hospital.
- **Caso de EPC de inicio comunitario relacionado con la asistencia sanitaria:** se aísla una EPC en un paciente al ingreso o durante las primeras 48 horas de ingreso y que cumple alguno de los siguientes factores de riesgo relacionados con la asistencia sanitaria:
 - Antecedentes de ingreso previo de más de 48 h en algún hospital o centro socio-sanitario en los últimos 3 meses.
 - Pacientes que acuden a diálisis, que han recibido asistencia domiciliaria, o que han sido sometidos a procedimientos invasivos en el mes previo.
 - Residir en un centro sociosanitario, asistido o no.
- **Caso de EPC comunitario:** se aísla una EPC en un paciente al ingreso o en las primeras 48 horas de hospitalización, sin que se dé ninguna de las circunstancias anteriores.

2.6. Pacientes colonizados o infectados por EPC

- **Paciente colonizado por EPC:** paciente con resultado microbiológico positivo para una EPC sin diagnóstico clínico de infección.
- **Pacientes infectados por EPC:** paciente con diagnóstico de infección (criterios CDC) y resultado microbiológico positivo para una EPC (en muestra clínica significativa para ese tipo de infección específica).

2. 7. Contacto: todo paciente que ha compartido habitación con un caso de infección o colonización por EPC. En unidades en las que se detecte más de un caso sin haber compartido habitación se incluirá como contacto a aquél paciente que haya podido compartir un mismo procedimiento diagnóstico-terapéutico.

3. METODOLOGÍA DE LA VIGILANCIA

3. 1. Definición de caso de EPC a declarar al sistema nacional de vigilancia de las IRAS

A nivel nacional se declararán los casos de infección por EPC identificados durante el ingreso hospitalario. Sólo se declarará la primera infección detectada por la misma EPC (primer caso por especie de enterobacteria y tipo de carbapenemasa) en cada ingreso. En caso de otra infección por una enterobacteria y/o tipo de carbapenemasa diferentes también se declarará*. Si un paciente del que se conoce que está o ha estado colonizado, desarrolla una infección durante el ingreso, será incluido como caso a declarar.

*NOTA: Si un paciente tiene una infección respiratoria por *K. pneumoniae* OXA-48 y posteriormente presenta una infección del tracto urinario en ese mismo ingreso, también por *K. pneumoniae* OXA-48, se notificará sólo la primera infección, es decir la ITU en ese paciente ya no se notificaría. Si la segunda infección fuese por otra especie de enterobacteria, por ejemplo *E. coli* OXA-48, sí se notificaría esa segunda infección (aunque el tipo de carbapenemasa fuese el mismo), igualmente se notificaría también esa segunda infección, si fuese producida por el mismo tipo de enterobacteria pero que produce una carbapenemasa diferente, por ejemplo, una *K. pneumoniae* KPC.

En la notificación se especificará si el paciente se considera un caso incidente o prevalente, según las definiciones especificadas en este protocolo.

3. 2. Modo de vigilancia de las infecciones por EPC

La vigilancia se realizará a partir del aislamiento de una EPC de muestras clínicas que hayan servido para confirmar un diagnóstico de infección. No se incluirán los casos colonizados identificados a

partir de la búsqueda activa de casos (vigilancia realizada para la identificación precoz de los pacientes colonizados asintomáticos previa a la infección).

Cuando el Sistema nacional de vigilancia de las IRAS esté consolidado, y en función de los resultados obtenidos, se valorará la pertinencia de incluir los casos identificados a partir de la búsqueda activa, siguiendo los siguientes criterios homogéneos:

- Ingreso de un paciente con historia previa de infección o colonización por una EPC.
- Contactos de un caso de colonización o infección por EPC (según definición anterior).
- Ingreso en los últimos 12 meses en un hospital donde se sabe que hay casos de EPC.
- Pacientes ingresados en unidades de alto riesgo.
- Al ingreso de un paciente en unidades hospitalarias donde hay endemia o en cualquier otra unidad si viene trasladado de una unidad donde hay endemia.
- Todos los pacientes ingresados en un área en la que se ha detectado un brote, hasta que éste se dé por resuelto.
- Dado que el principal reservorio de las enterobacterias es la flora intestinal, las muestras de cribado más eficaces son las heces y los frotis rectales. Se valorará por parte del equipo de control de infecciones añadir otras muestras de localizaciones potencialmente colonizadas. Se especificará que se trata de muestras resultado de una búsqueda activa.

3.3. Población a vigilar

Todos los pacientes ingresados en los hospitales públicos o privados del sistema nacional de vigilancia de las IRAS.

Se recomienda a nivel de Comunidad Autónoma (CA) elaborar un registro de casos (infectados o colonizados) de EPC de la Comunidad confirmadas por laboratorio y que son de manejo ambulatorio, (y, por tanto, no cumplen criterio de caso a declarar al sistema nacional de vigilancia de las IRAS), con la finalidad de comunicar el estado de portador a otros centros del sistema sanitario público, con el fin de aplicar las medidas establecidas. Este registro debería ser actualizado en el tiempo.

3.4. Periodo de la vigilancia

Se hará una vigilancia prospectiva y continua durante todo el año.

3.5. Circuito de notificación y recogida de datos

Ver protocolo general de vigilancia y control de MMR y de especial relevancia clínica. Encuesta epidemiológica en [Anexo 3](#) de Protocolo General de MMR.

4. SEGUIMIENTO DEL PACIENTE INFECTADO/COLONIZADO POR EPC

Se considerará a un paciente descolonizado cuando se obtengan al menos dos cultivos consecutivos negativos * de la localización inicial, en momentos diferentes y no existan muestras clínicas para EPC o exista confirmación de curación de la infección.

*según directrices de los protocolos de las hospitales y/o CCAA

Los pacientes que cumplan criterios de vigilancia activa, no precisarán seguimiento si la muestra de cribado es negativa, excepto en aquellos casos ingresados en Unidades de alto riesgo.

Independientemente del resultado de las muestras de control, el paciente podrá recibir el alta cuando su estado clínico lo permita y a criterio clínico de los profesionales que le atienden. En el informe de alta se hará constar que el paciente ha estado infectado/colonizado por una EPC y que en posteriores ingresos se deberá contactar con el Servicio de Medicina Preventiva de dicho hospital, o con el responsable de vigilancia y control de infección, para que se tomen las medidas oportunas.

5. MEDIDAS DE ACTUACIÓN EN CASO DE BROTE

5.1. Definición de brote nosocomial por EPC: agrupación de 2 o más casos nuevos de infección/colonización por EPC¹⁰ que aparecen en las 48 horas posteriores a su ingreso, con sospecha de transmisión nosocomial y con vínculo epidemiológico entre ellos.

5. 2. Notificación

- Independientemente de las notificaciones de los casos individualizados de infección o colonización por EPC, el Servicio de Medicina Preventiva o el equipo de vigilancia de las IRAS, **notificará las situaciones de brote a Salud Pública** de su CA por los procedimientos habituales, siguiendo el protocolo común consensuado para la vigilancia de los brotes de IRAS (Protocolo-Brotes). La CA lo notificará al Centro Nacional de Epidemiología (CNE) y al Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias (CCAES) cuando proceda siguiendo los criterios establecidos.

¹⁰ Agrupación de casos productores de carbapenemasas, de igual clase y especie de enterobacterias, aunque dependerá de las características concretas del brote y de su investigación el llegar a la caracterización molecular de los clones productores de carbapenemasas.

- Así mismo se realizarán los informes periódicos que se soliciten de seguimiento del brote e informe de fin de brote de acuerdo al protocolo común consensuado para todos los hospitales participantes (Protocolo-Brotes).

5.3. Estudio de contactos y criterios de cribado

Se delimitará un área de control: la planta/s, el servicio/s, etc. Para delimitar el área se tendrán en cuenta las posibilidades de transmisión a otros pacientes a través de equipos, dispositivos o instrumental, o a través del personal sanitario que atiende a los casos.

- Estudio de Contactos. Se investigarán todos los pacientes que han ocupado la misma habitación o aquellos pacientes que hayan compartido un mismo procedimiento diagnóstico-terapéutico.
- Cribado de todo paciente que ingrese en el centro o en el área afectada del hospital, trasladado de otra planta en el centro sanitario, o trasladados de otro hospital. El cribado se realizará al ingreso y durante un periodo de un mes y medio a contar desde el último aislamiento y siempre que se sigan las medidas descritas de vigilancia.
- Cribados semanales a todos los pacientes ingresados en la planta/ lugar del brote, hasta 1 mes y medio después de la aparición del último caso.
- Se valorará en cada caso la posibilidad de realizar estudios ambientales para la identificación de reservorios de EPC.

5.4. Finalización del brote

Por consenso del Grupo de Trabajo del Protocolo de Vigilancia y Control de las EPC del Sistema Nacional de Vigilancia de las IRAS, y, ante la falta de evidencia científica al respecto, se considerará finalizado el brote cuando tras seguimiento activo de los casos, transcurran al menos 4 semanas sin que se detecte un nuevo caso de infección/colonización en las Unidades de alto riesgo y al menos 2 semanas en el resto de Unidades.

6. DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO DE LAS EPC

El objetivo es establecer un procedimiento sencillo que permita sospechar la producción de carbapenemasas en enterobacterias a nivel fenotípico como paso previo a la caracterización molecular del tipo de enzimas y de la cepa/clon que lo porta. La detección precoz de las EPC permitirá la aplicación de las medidas de control oportunas para poder, evitar o minimizar su diseminación.

Será imprescindible la estandarización de los procesos diagnósticos y su interpretación para asegurar una homogenización en las estrategias de investigación y en la vigilancia nacional de las EPC.

Para la realización, interpretación de las diferentes técnicas, así como otros aspectos técnicos, se puede consultar los “Métodos microbiológicos para la vigilancia del estado de portador de bacterias multirresistentes. 55. Oteo Iglesias J (coordinador). Procedimientos en Microbiología Clínica” de la SEIMC ¹⁵.

1. Métodos basados en cultivo. Criterios de sospecha

El cultivo microbiológico continúa siendo el procedimiento de referencia en la mayoría de los protocolos y permite comprobar la identificación de la especie, la viabilidad de la cepa y realizar estudios fenotípicos y epidemiológicos posteriores. Una vez obtenido el crecimiento de la enterobacteria en los medios selectivos, hay que confirmar la especie de enterobacteria y la sensibilidad a carbapenémicos.

Se recomienda estudiar la producción de carbapenemasas en las cepas en las que los valores de CMI (Concentración Mínima Inhibitoria) de los carbapenémicos se incrementen por encima de los puntos de corte epidemiológicos propuestos por EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing)¹¹.

Valores de corte propuestos por EUCAST para detectar posible EPC		
CARBAPENEM	CMI (mg/L)	Diámetro del halo (mm)
Meropenem ¹	>0.12	<25
Imipenem	>1	<23
Ertapenem ²	>0.12	<25

(1) Mejor sensibilidad y especificidad

(2) Alta sensibilidad y baja especificidad, especialmente en *Enterobacter*

2. Pruebas fenotípicas

En las cepas que cumplan estos criterios se realizarán las pruebas que permitan la confirmación fenotípica de la producción de carbapenemasas. Existen diferentes pruebas fenotípicas, entre ellas, el test de Hodge modificado junto con las técnicas basadas en inhibidores de carbapenemasas aporta una información rápida y fácilmente interpretable.

¹¹ EUCAST guidelines for detection of resistance mechanisms and specific resistances of clinical and/or epidemiological importance. Version 1.0. July 2013. Disponible en: http://www.formatoclinico.com.br/wp-content/uploads/EUCAST_detection_of_resistance_mechanisms_Consultation_130711.pdf

Otras técnicas son: medición de la hidrólisis de los antibióticos carbapenémicos por espectrofotometría de masas (MALDI-TOF u otros), métodos basados en la inhibición específica de las diferentes clases de carbapenemasas, método de la inactivación de carbapenémicos (carbapenem inactivation method o CIM) y los métodos colorimétricos basados en el cambio de pH (CarbaNP y BlueCarba). El CarbaNP es recomendado por el CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) americano como método de confirmación de la carbapenemasa.

En general, la presencia de mecanismos mixtos de resistencia a antibióticos carbapenémicos (carbapenemasas, BLEE y/o AmpC) dificultan en gran medida las técnicas de confirmación fenotípica a nivel de clase. Por lo que, en general y para obtener resultados confirmatorios con mayor rapidez, se aconseja la utilización de técnicas moleculares (PCR).

3. Métodos moleculares

En las cepas con sospecha fenotípica de producción de carbapenemasas se deben buscar los genes que codifican las diferentes familias de tales enzimas. Existen diferentes métodos moleculares rápidos que permiten detectar genes adquiridos de resistencia a antibióticos beta-lactámicos de amplio espectro en enterobacterias. Estos métodos se clasifican en función del número de genes buscados (PCR simple o múltiple) y de la técnica empleada (PCR en tiempo real, *microarray* y secuenciación masiva).

La vigilancia nacional de las EPC llegará al nivel de la caracterización genotípica de las carbapenemasas. Los hospitales que no dispongan de la metodología para abordar esta caracterización deberán remitir las cepas a un centro de referencia.

Dependiendo de las características y recursos microbiológicos de cada hospital se abordará la caracterización molecular de los clones productores de carbapenemasas.

7. ANÁLISIS DE DATOS. INDICADORES

INDICADORES DE RESULTADOS

- **Incidencia acumulada de infección por EPC (IA de EPC)**

Numerador: nº total de casos de infección por EPC¹² en el periodo de estudio.

Denominador: número de pacientes ingresados en el periodo de estudio

*Cálculo IA de EPC = Nº total de casos de infección por EPC *100/nº pacientes ingresados*

- **Incidencia acumulada de infección por EPC según origen del caso (de inicio hospitalario, de inicio comunitario, de inicio comunitario relacionado con la asistencia sanitaria):**

¹² Según definición de caso de EPC a declarar al sistema nacional de vigilancia de las IRAS

Numerador: nº total de casos de infección por EPC de origen “X” en el periodo de estudio.

Denominador: número de pacientes ingresados en el periodo de estudio

Ejemplo para IA de EPC de inicio hospitalario: N° total de casos de infección por EPC de inicio hospitalaria $\times 100 / n^{\circ}$ pacientes ingresados

- **Densidad de incidencia de casos de infección por EPC (DI de EPC)**

Numerador: nº total de casos de infección por EPC en el periodo de estudio.

Denominador: “pacientes-día”, que es la estancia hospitalaria, considerándola desde día de ingreso hasta día de alta, el día de alta ya no se contabiliza (sumatorio de la Fecha de alta hospitalaria –Fecha de ingreso hospitalario).

Cálculo de DI de EPC = N° total de casos de infección por EPC $\times 1000 / \text{pacientes-día}$.

- **Porcentaje de infecciones por EPC:** Porcentaje de EPC del total de enterobacterias aisladas

Numerador: Nº de pacientes con infección por una EPC. Se contabilizará el primer cultivo positivo (procedente de muestra clínica de diagnóstico y no resultado de una búsqueda activa) durante el periodo de aislamiento por paciente ingresado.

Denominador: número de pacientes con infección por una enterobacteria. Se contabilizará el primer aislamiento de enterobacterias, ya sea o no productora de carbapenemasas, por paciente ingresado (procedente de muestra clínica de diagnóstico y no resultado de una búsqueda activa).

Cálculo de Porcentaje de EPC: N° de pacientes con infección por una EPC $\times 100 / N^{\circ}$ pacientes con infección por una enterobacteria.

Este indicador es de carácter **opcional**.

8. BIBLIOGRAFIA

1. Glasner C, Albiger B, Buist G, *et al.* Carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* in Europe: A survey among national experts from 39 countries. *Euro Surveill.* 2013;18:pii= 20525.13.
2. European Centre for Disease Prevention and Control. Annual Epidemiological Report 2013. Reporting on 2011 surveillance data and 2012 epidemic intelligence data. Stockholm: ECDC; 2013.
3. Oteo J, Calbo E, Rodríguez-Baño J, *et al.* La amenaza de las enterobacterias productoras de carbapenemasas en España: documento de posicionamiento de los grupos de estudio GEIH y GEMARA de la SEIMC. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2014;32(10):666–70.
4. Oteo J, Sáez D, Bautista V, *et al.* Carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* in Spain in 2012. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57:6344–7.
5. Navarro F, Calvo J, Cantón R, *et al.* Detección fenotípica de mecanismos de resistencia en microorganismos gramnegativos. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011;29(7):524–34
6. Bush K, Jacoby GA. Updated functional classification of beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54:969-76.
7. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, *et al.* Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18(3):268-81.
8. Skov R, Monnet D. Plasmid-mediated colistin resistance (mcr-1 gene): three months later, the story unfolds. *Euro Surveill.* 2016;21(9):pii=30155.
9. Oteo J, Ortega A, Bartolomé R, *et al.*, on behalf of GEIH-GEMARA (SEIMC) and REIPI. Prospective multicenter study of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* from 83 hospitals in Spain reveals high in vitro susceptibility to colistin and meropenem. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59(6):3406-12.
10. Gómez-Gil MR, Paño-Pardo JR, Romero-Gómez MP, *et al.* Detection of KPC-2-producing *Citrobacter freundii* isolates in Spain. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65:2695–7.
11. Robustillo Rodela A, Díaz-Agero Pérez C, Sánchez Sagrado T, *et al.* Emergence and outbreak of carbapenemase-producing KPC-3 *Klebsiella pneumoniae* in Spain, September 2009 to February 2010: control measures. *Euro Surveill.* 2012;17(7):pii=20086.
12. Oteo J, Domingo-García D, Fernández-Romero S, *et al.* Abdominal abscess due to NDM-1-producing *Klebsiella pneumoniae* in Spain. *J Med Microbiol.* 2012;61:864–7.

13. Gil-Romero Y, Sanz-Rodríguez N, Almagro-Moltó M, *et al.* New description of a NDM-1 carbapenemase producing *Klebsiella pneumoniae* carrier in Spain. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2012;31:418–9.
14. Albiger B, Glasner C, Struelens MJ, *et al.* Carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* in Europe: assessment by national experts from 38 countries, May 2015. *Euro Surveill.* 2015; 20(45):pii=30062.
15. Bou Arévalo G, Chaves Sánchez F, Oliver Palomo A, *et al.* Métodos microbiológicos para la vigilancia del estado de portador de bacterias multirresistentes. 55. Oteo Iglesias J (coordinador). *Procedimientos en Microbiología Clínica.* Cercenado Mansilla E, Cantón Moreno R (editores). Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). 2015. Disponible en: <http://seimc.org/contenidos/documentoscientificos/procedimientosmicrobiologia/seimc-procedimientomicrobiologia55.pdf>

OTRAS REFERENCIAS CONSULTADAS (por orden alfabético)

- Cantón R, Akóva M, Carmeli Y, *et al.* Rapid evolution and spread of carbapenemases among *Enterobacteriaceae* in Europe. *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases.* 2012 May;18(5):413-31.
- Cendejas E, Gómez-Gil R, Gómez-Sánchez P, *et al.* Detection and characterization of *Enterobacteriaceae* producing metallo-beta-lactamases in a tertiary-care hospital in Spain. *Clin Microbiol Infect.* 2010;16:181–3.
- Centers for Disease Control and Prevention. Guidance for Control of Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* (CRE). 2012 CRE Toolkit. Disponible en: <http://www.cdc.gov/hai/pdfs/cre/CRE-guidance-508.pdf>
- European Centre for Disease Prevention and Control. Carbapenemase-producing bacteria in Europe: interim results from the European Survey on carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* (EuSCAPE) project. Stockholm: ECDC; 2013. Disponible en: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-carbapenemase-producing-bacteria-europe.pdf>
- Oteo J, Hernández JM, Espasa M, *et al.* Emergence of OXA-48-producing *Klebsiella pneumoniae* and the novel carbapenemases OXA-244 and OXA-245 in Spain. *J Antimicrob Chemother.* 2013;68:317–21.

- Plan de Prevención y control frente a la infección por Enterobacterias Productoras de Carbapenemasas en la Comunidad de Madrid. Versión 1. Septiembre 2013. Disponible en: <http://www.madrid.org>
- Programa para el control de las enterobacterias productoras de carbapenemasas en el SSPA. Julio 2014. Programa PIRASOA. Servicio Andaluz de Salud. Consejería de Igualdad, Salud y Políticas Sociales. Disponible en: http://safh.org/wp-content/uploads/2014/10/Programa-para-el-control-de-las-EPC_SSPA.pdf
- Public Health England. Acute trust toolkit for the early detection, management and control of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. December 2013. London. PHE, 2013. Disponible en: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/329227/Acute_trust_toolkit_for_the_early_detection.pdf
- Public Health England and National Health Service. UK Standards for Microbiology Investigations. Laboratory Detection and Reporting of Bacteria with Carbapenem-Hydrolising Beta-lactamases (Carbapenemases). Mayo 2014. London. PHE & NHS, 2014 Disponible en: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/344071/P_8i1.1.pdf
- Rogers BA, Aminzadeh Z, Hayashi Y, *et al.* Country-to-country transfer of patients and the risk of multi-resistant bacterial infection. *Clinical Infectious Diseases*. 2011;53(1): 49-56.
- Sánchez-Romero I, Asensio A, Oteo J, *et al.* Nosocomial Outbreak of VIM-1-Producing *Klebsiella pneumoniae* Isolates of Multilocus Sequence Type 15: Molecular Basis, Clinical Risk Factors, and Outcome. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2012; 56:420–7.
- Tato M, Coque TM, Ruíz-Garbajosa P, Pintado V, Cobo J, Sader HS, *et al.* Complex clonal and plasmid epidemiology in the first outbreak of Enterobacteriaceae infection involving VIM-1 metallo-betalactamase in Spain: Toward endemicity. *Clin Infect Dis*. 2007;45:1171–8.
- Tórtola MT, Lavilla S, Miró E, *et al.* First detection of a carbapenem-hydrolyzing metalloenzyme in two *Enterobacteriaceae* isolates in Spain. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49:3492–4.

Protocolo de vigilancia y control de microorganismos multirresistentes o de especial relevancia clínico-epidemiológica (Protocolo-MMR). Módulo 2

**Protocolo específico de vigilancia y control de
Staphylococcus aureus resistente a la meticilina
en hospitales (Protocolo-SARM)**

Noviembre 2017

ÍNDICE

ACRÓNIMOS

1. IMPACTO Y EPIDEMIOLOGÍA DEL SARM

2. DEFINICIONES Y CONCEPTOS CLAVES

3. METODOLOGÍA DE LA VIGILANCIA

3.1. Definición de caso de SARM a declarar al sistema nacional de vigilancia de las IRAS

3.2. Modo de vigilancia de las infecciones por SARM

3.3. Población a vigilar

3.4. Periodo de la vigilancia

3.5. Circuito de notificación y recogida de datos

4. SEGUIMIENTO DEL PACIENTE INFECTADO/COLONIZADO POR SARM

5. MEDIDAS DE ACTUACIÓN EN CASO DE BROTE

5.1. Definición de brote nosocomial por SARM

5.2. Notificación

5.3. Estudio de contacto y criterios de cribado

5.4. Cierre del brote

6. DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO DEL SARM

7. ANÁLISIS DE DATOS. INDICADORES DE RESULTADOS

8. BIBLIOGRAFÍA

ACRÓNIMOS

CA	Comunidad Autónoma
CCAES	Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias
CNE	Centro Nacional de Epidemiología
CMI	Concentración mínima inhibitoria
DI	Densidad de incidencia
ECDC	<i>European Centre for Disease Prevention and Control</i> (Centro Europeo de Control de Enfermedades)
EEE	Espacio Económico Europeo
EUCAST	<i>European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing</i>
IA	Incidencia acumulada
IRAS	Infección relacionada con la asistencia sanitaria
SARM	<i>Staphylococcus aureus</i> resistente a la meticilina
SEIMC	Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica
UE	Unión Europea

1. IMPACTO Y EPIDEMIOLOGÍA DEL SARM

El *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM) es uno de los principales patógenos multirresistentes y una de las principales causas de las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria (IRAS) en Europa y a nivel mundial ^{1, 2, 3}. En 2008 el *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC) estimó que unas 380.000 infecciones adquiridas anualmente en los hospitales de los Estados Miembros de la Unión Europea (UE), Islandia y Noruega, eran debidas a bacterias multirresistentes y de éstas, el 44% (171.000) eran causadas por el SARM. A estas infecciones por SARM se atribuyó el 22% de la mortalidad (5.400 muertes), más de 1 millón de días de hospitalización y un coste hospitalario asociado de 380 millones de euros. Durante mucho tiempo ha sido considerado un patógeno clásicamente hospitalario, pero desde los años 90 se ha experimentado un incremento de la incidencia de SARM comunitario a nivel mundial ³.

En los últimos cuatro años se ha observado una disminución en el porcentaje de SARM en algunos de los países de la UE/EEE (Espacio Económico Europeo), siendo atribuible, a una mejora de las medidas de control de la infección. Aun así, la prevalencia de SARM en estos países en 2012 era todavía del 17,8% y en 7 de los 30 países estaba por encima del 25%, lo que hace que estas infecciones todavía constituyan una prioridad para la Salud Pública (SP) ².

En España se describen los primeros brotes por SARM en los años 80. En los años 90, diversos estudios de prevalencia muestran aumentos en el porcentaje de resistencia a meticilina del *S. aureus* de hasta un 30% ^{4, 5}. En los últimos años estamos asistiendo a una situación de meseta, probablemente en relación al desarrollo de programas de control y prevención de la infección en nuestros hospitales ⁴. Según los últimos datos publicados por el EARS-Net (*European Antimicrobial Resistance Surveillance Network*) del ECDC del 2013 ², la prevalencia en España es del 22,6 %, prevalencia intermedia entre países con muy bajo porcentaje como Suecia, Noruega o Islandia (prevalencias menores al 5%) y países con altas prevalencias como Malta o Rumanía (prevalencias mayores al 50%)², pero presenta prevalencias mayores a la media europea (18%). Según datos de la encuesta de prevalencia europea del ECDC del 2011-2012 ⁶, en España, en las infecciones hospitalarias, el 43,8% de los *S. aureus* aislados eran SARM.

La resistencia del *S. aureus* a la meticilina es cromosómica y se debe a la transcripción del gen *mecA*, que codifica una nueva proteína fijadora de penicilina (PBP2a) con muy baja afinidad por los antibióticos betalactámicos. En el año 2011 se describió un gen homólogo de *mecA* denominado *mecC*. Se han aislado cepas de SARM con *mecC* en humanos y en una gran variedad de animales. Los estudios retrospectivos han demostrado que estas cepas de SARM ya estaban presentes en el año

1975 en Dinamarca, y en otros países como España en el año 2008. Las cepas con *mecC* no se detectan mediante las pruebas de laboratorio basadas en la amplificación del gen *mecA* o en la aglutinación de la proteína PBP2a ⁷.

Las cepas de SARM deben considerarse resistentes a todos los betalactámicos (penicilinas, cefalosporinas y carbapenémicos) y a las combinaciones de betalactámicos con inhibidores de betalactamasas (amoxicilina-clavulánico, piperacilina-tazobactam). Pero también pueden ser corresponsables a otros antimicrobianos como aminoglucósidos, quinolonas, macrólidos y tetraciclinas ⁵. Últimamente se están detectando resistencias al linezolid ^{8,9} y, aisladamente, disminución de la sensibilidad a vancomicina ¹⁰.

Hasta un 30% de la población adulta sana puede estar colonizada por SARM ^{11,12}. La localización más frecuente es el vestíbulo nasal, seguido de la orofaringe y la región perineal, inguinal, axilar y rectal. Los pacientes colonizados/infectados constituyen el principal reservorio dentro del medio sanitario. También se ha detectado en las superficies del entorno de personas colonizadas/infectadas (suelos, ropa de cama, cortinas, etc.). La transmisión nosocomial de estos microorganismos se produce, fundamentalmente, a través de las manos del personal sanitario y, en menor grado, por contaminación de superficies y/o material sanitario. Entre los pacientes que se colonizan por SARM durante sus estancia hospitalaria, entre un 40-60% desarrollan infección, principalmente bacteriemia asociada a catéter, infección del tracto respiratorio o infección de localización quirúrgica ¹². Se han identificado como factores de riesgo que aumentan el riesgo de infección: estancias hospitalarias prolongadas, en especial en unidades de cuidados intensivos, uso previo de antibióticos de amplio espectro, enfermedad subyacente importante, realización de procedimientos invasivos y la edad avanzada ^{11, 12}.

2. DEFINICIONES Y CONCEPTOS CLAVES

2. 1. SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a la oxacilina/meticilina

2. 2. Caso incidente y caso prevalente de SARM

- **Caso incidente de SARM:** paciente que ingresa y que tiene una primera muestra positiva para SARM (muestra clínica no resultado de una búsqueda activa), y del que no se tenga constancia en el centro declarante, con la información disponible, de antecedente de infección o colonización para SARM previamente al ingreso actual.
- **Caso prevalente de SARM:** paciente que ingresa y tiene una muestra positiva para SARM (muestra clínica no resultado de una búsqueda activa), y del que se tiene constancia que ha

estado infectado o colonizado por un SARM previamente al ingreso actual (en este centro hospitalario o en otro).

2. 3. Clasificación de caso de SARM según origen

- **SARM de inicio hospitalario:** se aísla SARM en un paciente que lleva más de 48 horas ingresado o en las primeras 48 horas si viene trasladado de otro hospital.
- **SARM de inicio comunitario relacionado con la asistencia sanitaria:** se aísla SARM en un paciente no ingresado o durante las primeras 48 horas de ingreso si se cumple alguno de los siguientes criterios *en el último año*: antecedentes de ingreso de más de 48 h en algún hospital o centro sociosanitario, ha recibido atención domiciliar especializada, diálisis o tratamiento en hospital de día, ha sido intervenido quirúrgicamente o han sido sometidos a procedimientos invasivos.
- **SARM comunitario:** se aísla SARM de un paciente no ingresado o en las primeras 48 horas de ingreso, sin que se dé ninguna de las circunstancias anteriores.

2. 4. Pacientes colonizados o infectados por SARM

- **Paciente colonizado por SARM:** paciente con resultado microbiológico positivo para un SARM sin criterios de infección.
- **Pacientes infectados por SARM:** paciente con resultado microbiológico positivo para un SARM y con criterios de infección (criterios CDC).

3. METODOLOGÍA DE LA VIGILANCIA

3. 1. Definición de caso de SARM a declarar al sistema nacional de vigilancia de las IRAS

A nivel nacional se declararán los casos de infección por SARM identificados durante el ingreso hospitalario. Solo se declarará la primera infección detectada por SARM en cada ingreso. Si un paciente del que se conoce que está o ha estado colonizado, desarrolla una infección durante el ingreso, será incluido como caso a declarar.

En la notificación se especificará si el paciente se considera un caso incidente o prevalente según las definiciones especificadas en este protocolo.

3. 2. Modo de vigilancia de las infecciones por SARM

La vigilancia se realizará a partir del aislamiento de SARM de muestras clínicas que hayan servido para confirmar un diagnóstico de infección. No se incluirán los casos colonizados identificados a partir de la búsqueda activa de casos (vigilancia realizada para la identificación precoz de los pacientes colonizados asintomáticos previa a la infección).

Cuando el Sistema nacional de vigilancia de las IRAS esté consolidado, y en función de los resultados obtenidos, se valorará la pertinencia de incluir los casos identificados a partir de la búsqueda activa, siguiendo los siguientes criterios homogéneos:

- Ingreso de un paciente con historia previa de infección o colonización por SARM.
- Compañeros de habitación de pacientes colonizados/infectados por SARM que lleven más de 48 horas compartiendo habitación con un paciente infectado/colonizado.
- Pacientes con alto riesgo de estar colonizados por SARM ^{11, 13-17}: pacientes ingresados en unidades de alto riesgo¹³ o pacientes ingresados para procedimientos quirúrgicos de alto riesgo¹⁴.
- Todos los pacientes ingresados en un área en la que se ha detectado un brote, hasta que éste se dé por resuelto.
- La muestra de cribado que se utilizará será, como mínimo, el frotis nasal. Se valorará por parte del equipo de control de infecciones añadir otras muestras como frotis faríngeo, frotis de lesiones cutáneas y heridas, perineal, del lugar de la gastrostomía, aspiración mediante tubo endotraqueal, orina, etc. Se especificará que se trata de muestras resultado de una búsqueda activa.

3. 3. Población a vigilar

Todos los pacientes ingresados en los hospitales públicos o privados del sistema nacional de vigilancia de las IRAS.

3. 4. Periodo de la vigilancia

Se hará una vigilancia prospectiva y continua durante todo el año.

3. 5. Circuito de notificación y recogida de datos

Ver protocolo general de vigilancia y control de MMR y de especial relevancia clínica. Encuesta epidemiológica en [Anexo 3](#) de Protocolo General de MMR.

¹³ Se consideran unidades de alto riesgo: Unidad de Cuidados Intensivos, Unidad de Quemados, Unidad de Neonatos, Unidad de Hematología, Unidad de Hemodiálisis, Unidades de Trasplantes y Unidad de Oncología, entre otras.

¹⁴ Se consideran procedimientos quirúrgicos de alto riesgo: traumatología-ortopedia (prótesis de cadera y rodilla), vascular, cardíaca y neurocirugía.

4. SEGUIMIENTO DEL PACIENTE INFECTADO/COLONIZADO POR SARM

Se considerará a un paciente descolonizado cuando se obtengan al menos dos cultivos consecutivos negativos* de la localización inicial, separados al menos 48 horas y no existan muestras clínicas para SARM o exista confirmación de curación de la infección. En el caso de que el paciente haya recibido tratamiento descolonizador, no realizar frotis nasal antes de las 48 horas de finalizado el tratamiento.

*según directrices de los protocolos de los hospitales y/o CCAA.

Los pacientes que cumplan criterios de realizar una búsqueda activa, no precisarán seguimiento si la muestra de cribado es negativa, excepto en aquellos ingresados en Unidades de alto riesgo.

Independientemente del resultado de las muestras de control, el paciente podrá irse de alta cuando su estado clínico lo permita y a criterio clínico de los profesionales que le atienden. En el informe de alta se hará constar que el paciente ha estado infectado/colonizado por SARM y que en posteriores ingresos se deberá contactar con el Servicio de Medicina Preventiva de dicho hospital, o con el responsable de vigilancia y control de infección, para que se tomen las medidas oportunas.

5. MEDIDAS DE ACTUACIÓN EN CASO DE BROTE

5. 1. Definición de brote nosocomial por SARM: 2 o más casos nuevos de infección/colonización por SARM en las áreas de alto riesgo y 3 o más en las plantas de hospitalización, que aparezcan en las 48 horas posteriores a su ingreso, con sospecha de transmisión nosocomial y con vínculo epidemiológico entre ellos.

5. 2. Notificación

- Independientemente de las notificaciones de los casos individualizados de infección o colonización por SARM, el Servicio de Medicina Preventiva o el equipo de vigilancia de las IRAS **notificará las situaciones de brote a Salud Pública** de su CA por los procedimientos habituales, siguiendo los criterios establecidos en el protocolo común consensuado para la vigilancia de los brotes de IRAS (Protocolo-Brotes). La CA lo notificará al Centro nacional de Epidemiología (CNE) y al Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias (CCAES) cuando proceda según criterios establecidos.

- Así mismo se realizarán los informes periódicos que se soliciten de seguimiento del brote e informe de fin de brote de acuerdo al protocolo común consensuado para todos los hospitales participantes (Protocolo-Brotes).

5. 3. Estudio de contactos y criterios de cribado

Se delimitará un área de control: la planta/s, el servicio/s, etc. Para delimitar el área se tendrán en cuenta las posibilidades de transmisión a otros pacientes a través de equipos, material o instrumental o a través del personal sanitario que atiende a los casos.

- Se investigarán todos los pacientes que han ocupado la misma habitación o aquellos pacientes que hayan compartido un mismo procedimiento diagnóstico-terapéutico.
- Cribado a todos los pacientes ingresados en la unidad o área afectada por el brote y a los nuevos ingresos. Durante la situación de brote epidémico los muestreos se realizarán, al menos, semanalmente mientras se mantenga la situación de brote en la Unidad.
- Personal sanitario. En general no está indicado el cribado del personal sanitario ¹¹. Considerarlo en caso de brote o alta presión de colonización, cuando existan sospechas de que un sanitario puede estar implicado en la transmisión de SARM. Debe incluirse en el cribado a todo el personal que trabaja en la unidad; las muestras deben tomarse al inicio de la jornada laboral e incluirán siempre un frotis nasal (en caso de datos clínicos sugestivos deben tomarse otras muestras, p. ej. lesiones cutáneas).

5. 4. Finalización del brote

- El brote se considera finalizado cuando haya evidencia de que ha desaparecido la transmisión.

6. DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO DEL SARM

Será imprescindible la estandarización de los procesos diagnósticos y su interpretación para asegurar una homogenización en las estrategias de investigación y en la vigilancia nacional del SARM. Para la realización, interpretación de las diferentes técnicas, así como otros aspectos técnicos, se puede consultar los “Métodos microbiológicos para la vigilancia del estado de portador de bacterias multirresistentes. 55. Oteo Iglesias J (coordinador). Procedimientos en Microbiología Clínica” de la SEIMC ⁷.

6. 1. Detección de SARM en muestras clínicas rutinarias y de cribado

La detección de SARM basada en el cultivo es la técnica tradicionalmente usada en los laboratorios de Microbiología. Se recomienda la utilización de medios de cultivo selectivos y diferenciales que permiten obtener resultados de forma rápida (24-48 h). Los más utilizados son el agar manitol-sal (AMS o medio de Chapman) y los de agar cromogénico. Ante posibles falsos positivos en la identificación, parece recomendable confirmar mediante un método alternativo rápido como el MALDI-TOF, la prueba de la coagulasa o la aglutinación con látex. Por su parte, la confirmación de la resistencia a la metilicina en *S. aureus* se realiza mediante el método de difusión en placa con disco de cefoxitina (30 µg); se considera resistencia si el halo de inhibición es <22 mm (criterio EUCAST 2016). También se puede realizar mediante la aglutinación de partículas de látex recubiertas con anticuerpos monoclonales contra la proteína PBP2a.

6. 2. Métodos moleculares

La necesidad de obtener un resultado rápido en la vigilancia de SARM ha favorecido el desarrollo de pruebas moleculares para su detección. Permiten la obtención de resultados entre 2-6 horas. Los métodos basados en la reacción de PCR para la detección del gen *mec* son los considerados de referencia para la detección de SARM. Los métodos comerciales que se han aprobado para uso diagnóstico se han validado principalmente en muestras nasales, aunque se han utilizado también en otras muestras clínicas (faríngeas, perineales, rectales) con buenos resultados. Estos métodos tienen una alta sensibilidad y un alto valor predictivo negativo, por lo que en lugares con baja prevalencia los resultados negativos son útiles para descartar SARM, pero los resultados positivos requieren confirmación con cultivo. En lugares con alta prevalencia de colonización por SARM se podrían utilizar los métodos moleculares como prueba definitiva para identificar portadores de SARM.

Se incluirán en la vigilancia **únicamente las cepas no duplicadas** aisladas durante cada periodo. Una cepa duplicada se define como un aislamiento de la misma especie de bacteria, con el mismo patrón de sensibilidad antibiótica, en el mismo paciente, independientemente del lugar de obtención de la muestra.

7. ANÁLISIS DE DATOS. INDICADORES

INDICADORES DE RESULTADOS

- Incidencia acumulada de infección por SARM (IA de SARM)

Numerador: nº total de casos nuevos de infección por SARM¹⁵ en el periodo de estudio

Denominador: número de pacientes ingresados en el periodo de estudio

*Cálculo IA de SARM = Nº total de casos nuevos de infección por SARM *100/nº pacientes ingresados*

- **Incidencia acumulada de infección por SARM según origen del caso** (de inicio hospitalario, de inicio comunitario, de inicio comunitario relacionado con la asistencia sanitaria):

Numerador: nº total de casos nuevos de infección por SARM de origen “X” en el periodo de estudio.

Denominador: número de pacientes ingresados en el periodo de estudio

*Ejemplo para SARM de inicio hospitalario = Nº total de casos nuevos de infección por SARM de inicio hospitalaria *100/nº pacientes ingresados*

- **Densidad de incidencia de casos nuevos de infección por SARM (DI de SARM).**

Numerador: nº total de casos nuevos de infección por SARM en el periodo de estudio.

Denominador: “pacientes-día”, que es la estancia hospitalaria, considerándola desde día de ingreso hasta día de alta, el día de alta ya no se contabiliza (sumatorio de la Fecha de alta hospitalaria –Fecha de ingreso hospitalario).

*Cálculo de DI de SARM=Nº total de casos nuevos de infección por SARM *1000/pacientes-día.*

- **Porcentaje de SARM:** Porcentaje de SARM del total de *S. aureus* aislados

Numerador: Nº de pacientes con un cultivo positivo para SARM. Se contabilizará el primer cultivo positivo durante el periodo de aislamiento por paciente ingresado.

Denominador: número de pacientes con un cultivo positivo para *Staphylococcus aureus*, ya sea sensible o resistente a la meticilina. Se contabilizará el primer aislamiento de *S. aureus*, sensible o resistente a la meticilina, por paciente ingresado (procedente de muestra clínica de diagnóstico y no resultado de búsqueda activa).

*Cálculo de Porcentaje de SARM: Nº de pacientes con SARM*100/Nº pacientes con S. aureus.*

Este indicador es de carácter **opcional**.

¹⁵ Según definición de caso de SARM a declarar al sistema nacional de vigilancia de las IRAS

8. BIBLIOGRAFÍA

1. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)/ European Medicines Agency (EMA) joint technical report: The bacterial challenge: time to react. Stockholm: ECDC; 2009.
Disponible en:
http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0909_TER_The_Bacterial_Challenge_Time_to_React.pdf
2. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2012. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2013. Disponible en:
<http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2012.pdf>
3. Köck R, Becker K, Cookson B, *et al.* Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): burden of disease and control challenges in Europe. *Euro Surveill.* 2010;15(41):pii=19688.
4. Rodríguez-Baño J, Bischofberger C, Álvarez-Lerma F, *et al.* Vigilancia y control de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina en hospitales españoles. Documento de consenso GEIH-SEIMC y SEMPSPH *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2008;26(5):285-98.
5. Cuevas O, Cercenado E, Goyanes MJ, *et al.* *Staphylococcus* spp en España: situación actual y evolución de la resistencia a antimicrobianos (1986-2006). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2008; 26(5):269-77.
6. European Centre for Disease Prevention and Control. Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals. Stockholm: ECDC; 2013. Disponible en: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/healthcare-associated-infections-antimicrobial-use-PPS.pdf>
7. Bou Arévalo G, Chaves Sánchez F, Oliver Palomo A, *et al.* Métodos microbiológicos para la vigilancia del estado de portador de bacterias multirresistentes. 55. Oteo Iglesias J (coordinador). *Procedimientos en Microbiología Clínica.* Cercenado Mansilla E, Cantón Moreno R (editores). Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). 2015.
Disponible en:
<http://seimc.org/contenidos/documentoscientificos/procedimientosmicrobiologia/seimc-procedimientomicrobiologia55.pdf>
8. Baos E, Candel FJ, Merino P, *et al.* Characterization and monitoring of linezolid-resistant clinical isolates of *Staphylococcus epidermidis* in an intensive care unit 4 years after an outbreak of

- infection by *cfr*-mediated linezolid-resistant *Staphylococcus aureus*. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2013; 76(3):325-9.
9. de Dios Caballero J, Pastor MD, Vindel A, *et al*. Emergence of *cfr*-mediated linezolid resistance in a methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* epidemic clone isolated from patients with cystic fibrosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015; 14;60(3):1878-82 .
 10. Aguadero V, González-Velasco C, Vindel A, *et al*. An analysis of the association between genotype and antimicrobial resistance in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical isolates. *Rev Esp Quimioter*. 2015;28(2):79-85.
 11. Protocolo de actuación ante pacientes infectados/colonizados por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM). Sociedad Madrileña de Medicina Preventiva.
 12. An APIC Guide. Guide to the elimination of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) transmission in hospital settings, 2nd Edition. 2010. Disponible en: http://www.apic.org/Resource/_EliminationGuideForm/631fcd91-8773-4067-9f85-ab2a5b157eab/File/MRSA-elimination-guide-2010.pdf
 13. 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. Disponible en: <http://www.cdc.gov/hicpac/pdf/isolation/Isolation2007.pdf>
 14. Edmiston CE Jr, Ledebor NA, Buchan BW, *et al*. Is Staphylococcal Screening and Suppression an Effective Interventional Strategy for Reduction of Surgical Site Infection? *Surg Infect (Larchmt)*. 2016;17(2):158-66.
 15. Weiser MC, Moucha CS. The Current State of Screening and Decolonization for the Prevention of *Staphylococcus aureus* Surgical Site Infection After Total Hip and Knee Arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2015; 97(17):1449-58.
 16. Del Diego Salas J, Orly de Labry Lima A, Espín Albino J, *et al*. An economic evaluation of two interventions for the prevention of post-surgical infections in cardiac surgery. *Rev Calid Asist*. 2016;31(1):27-33.
 17. Department of Health. 2006 Screening for Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) colonisation: A strategy for NHS trust: a summary of best practice. Disponible en: http://webarchive.nationalarchives.gov.uk/20130107105354/http://www.dh.gov.uk/prod_consum_dh/groups/dh_digitalassets/@dh/@en/documents/digitalasset/dh_063187.pdf

OTRAS REFERENCIAS CONSULTADAS (por orden alfabético)

- Coia JE, Duckworth GJ, Edwards DI, *et al.* Guidelines for the control and prevention of meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in healthcare facilities. J Hosp Infect. 2006;63 Suppl 1:S1-44.
- Duffy J, Sievert D, Rebmann C, *et al.* Effective State-Based Surveillance for Multidrug-Resistant organisms Related to Health Care-Associated Infections. Public Health Reports. 2011; 126: 176-85.
- Guidelines for the Control of MRSA in Ireland. The Control and Prevention of MRSA in Hospitals and in the Community. SARI Infection Control Subcommittee. Disponible en: http://www.hse.ie/eng/services/Publications/HealthProtection/The_Control_and_Prevention_of_MRSA_in_hospitals_and_the_Community.pdf
- Hawkins G, Stewart S, Blatchford O, *et al.* Should healthcare workers be screened routinely for meticillin-resistant *Staphylococcus aureus*? A review of the evidence. J Hosp Infect. 2011; 77: 285-89.
- Jain R, Kralovic SM, Evans ME, *et al.* Veterans Affairs initiative to prevent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. N Engl J Med. 2011;364(15):1419-30.
- Management of Multidrug-Resistant Organisms in Healthcare Settings, 2006. CDC. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, *et al.* The Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. Disponible en: <http://www.cdc.gov/hicpac/pdf/guidelines/MDROGuideline2006.pdf>
- Hawkins G, Stewart S, Blatchford O, *et al.* Should healthcare workers be screened routinely for meticillin-resistant *Staphylococcus aureus*? A review of the evidence. J Hosp Infect. 2011; 77: 285-89.
- Protocolo de Vigilancia y Control de Microorganismos multirresistentes. Complejo Hospitalario de Cáceres. Mayo 2012. Disponible en: <http://www.areasaludcaceres.es/docs/files/2225-prueba-vb-en-preps.pdf>
- Reilly JS, Stewart S, Christie P, Allardice G, Smith A, Masterton R, *et al.* Universal screening for meticillin-resistant *Staphylococcus aureus*: interim results from the NHS Scotland pathfinder project. J Hosp Infect. 2010;74, 35-41.
- Tesis doctoral. Pedroso Fernández Y. La vigilancia activa del *Staphylococcus aureus* metilicín resistente en el Hospital Universitario de Canarias: su impacto clínico y epidemiológico.

Protocolo de vigilancia y control de microorganismos multirresistentes o de especial relevancia clínico-epidemiológica (Protocolo-MMR). Módulo 3

Protocolo específico de vigilancia y control de las infecciones por *Clostridioides difficile* en hospitales (Protocolo-ICD)

Noviembre 2017

ÍNDICE

ACRÓNIMOS

1. IMPACTO Y EPIDEMIOLOGÍA DE LA INFECCIÓN POR CD

2. DEFINICIONES Y CONCEPTOS CLAVES

3. METODOLOGÍA DE LA VIGILANCIA

3.1. Definición de caso de CD a declarar al sistema nacional de vigilancia de las IRAS

3.2. Modo de vigilancia de las infecciones por CD

3.3. Población a vigilar

3.4. Periodo de la vigilancia

3.5. Circuito de notificación y recogida de datos

3.6. Variables de estudio

4. MEDIDAS DE ACTUACIÓN EN CASO DE BROTE

4.1. Definición de brote nosocomial de ICD

4.2. Notificación

4.3. Cierre del brote

5. DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO DE LA ICD

5.1. Pruebas diagnósticas de la ICD

5.2. Algoritmos diagnósticos de la ICD

6. ANÁLISIS DE DATOS. INDICADORES DE RESULTADOS

7. BIBLIOGRAFÍA

ACRÓNIMOS

CD	<i>Clostridioides difficile</i>
CA	Comunidad Autónoma
CCAES	Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias
CNE	Centro Nacional de Epidemiología
DI	Densidad de incidencia
ECDC	<i>European Centre for Disease Prevention and Control</i> (Centro Europeo de Control de Enfermedades)
EEE	Espacio Económico Europeo
EIE	Enzimoimmunoensayo
ESCMID	<i>European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases</i>
GDH	Glutamato deshidrogenasa
IA	Incidencia acumulada
ICD	Infecciones por <i>Clostridioides difficile</i>
IRAS	Infección relacionada con la asistencia sanitaria
NAAT	Técnicas basadas en la amplificación de los ácidos nucleicos
RENAVE	Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica
SP	Salud Pública
UE	Unión Europea

1. IMPACTO Y EPIDEMIOLOGÍA DE LA INFECCIÓN POR *CLOSTRIDIoidES DIFFICILE*

El *Clostridioides difficile* (CD) forma parte de la flora intestinal normal en el 1-3% de los adultos sanos y en más del 20% de los adultos hospitalizados¹ y es un microorganismo implicado en la mayor parte de los casos de colitis pseudomembranosa asociada al uso de antibióticos en pacientes hospitalizados². Presenta una mortalidad elevada en los grupos de mayor riesgo como son los mayores de 65 años y los inmunodeprimidos^{3,4}. El reservorio del CD en los hospitales es el paciente infectado o colonizado, así como las superficies contaminadas, ya que las esporas del CD son muy resistentes en el medio ambiente y pueden sobrevivir en las superficies durante meses. El principal mecanismo de transmisión son las manos del personal sanitario^{5,6}. Todos estos factores hacen que la estancia hospitalaria prolongada, el número de ingresos hospitalarios y la estancia en residencias geriátricas sean factores de riesgo importantes para la infección por CD².

La encuesta europea de prevalencia de las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria (IRAS) y uso de antimicrobianos del ECDC (*European Centre for Disease Prevention and Control*) del 2011-2012, estimó que la carga anual de IRAS por CD en los hospitales de agudos de la Unión Europea (UE) fue de 123.997 pacientes⁷. Es la octava causa de IRAS en los hospitales de la UE, responsable del 48% de las infecciones gastrointestinales asociadas a la asistencia sanitaria y la primera causa de IRAS en los EEUU⁸. Actualmente CD es la principal causa de diarrea en pacientes adultos hospitalizados^{9,10}. El número de muertes atribuibles directamente a las infecciones por CD relacionadas con la asistencia sanitaria en los países de la UE/EEE, se estimó en 3700 por año en 2011-2012. En España, la prevalencia de infecciones por CD (ICD) por 100.000 pacientes ingresados aumentó desde 39 a 122 casos para el periodo 1999-2007 y estas tasas fueron 2,5 veces superiores en mayores de 64 años¹¹. En el año 2007, un estudio multicéntrico observó una incidencia de ICD de 17,1 casos por 10.000 pacientes ingresados¹². Este incremento en la frecuencia de ICD se ha encontrado correlacionado con el incremento en la prevalencia de uso de antibióticos, el envejecimiento y el aumento de las comorbilidades de la población hospitalizada¹¹. Desde finales de los años 90 diversos estudios han demostrado un aumento de la incidencia de los casos de diarrea asociado a CD en Estados Unidos, Canadá y Europa¹³⁻¹⁷. Este aumento del número de infecciones se atribuye en gran medida, a la aparición de una nueva cepa virulenta que se ha caracterizado como tipo toxigénico III, ribotipo por PCR 027 (CD 027)¹⁸. Esta cepa se caracteriza por una elevada patogenicidad, una mayor capacidad de diseminación y un perfil de resistencia a los antibióticos característico, lo que le confiere un potencial epidémico en el ámbito

hospitalario y en la comunidad¹⁷⁻¹⁹. Se ha observado que el riesgo de transmisión hospitalaria está asociado al traslado de pacientes de un hospital a otro, de forma similar a lo que ocurre con los brotes nosocomiales por *Acinetobacter baumannii* multirresistente¹⁸.

Desde 2001 el CD del ribotipo 027 ha causado importantes brotes en EEUU y Canadá¹⁷ y desde 2003 se han empezado a detectar brotes nosocomiales en varios países europeos como Reino Unido, Países Bajos, Bélgica, Irlanda, Francia, Finlandia y Alemania^{9,17,20}. A pesar de estos brotes descritos en Europa, la frecuencia de las ICD causadas por CD 027 son relativamente bajas en Europa^{20,21}.

Es difícil saber la importancia real de la infección por CD 027 en España. Si bien algunos estudios observan que no se trata de una situación frecuente en nuestro país^{22,23}, es importante tener en cuenta que hay un infradiagnóstico por la falta de utilización de técnicas sensibles^{23,24}, además de la falta de un sistema nacional de vigilancia de la ICD.

Aunque clásicamente las ICD se han asociado a los cuidados sanitarios y a la elevada administración de antibióticos en los hospitales, en los últimos años ha habido un incremento de la incidencia de casos adquiridos en la comunidad, lo que sugiere que deben estar implicados otros factores de riesgo, y que son necesarios más estudios para poder establecer la epidemiología de esta enfermedad en la comunidad^{18,22}.

La vigilancia estandarizada de la ICD facilita la identificación de los cambios epidemiológicos y es una herramienta esencial para su prevención y control²⁵.

2. DEFINICIONES Y CONCEPTOS CLAVES

Se han seguido las definiciones del protocolo europeo de vigilancia de la infección por *Clostridioides difficile* (European Centre for Disease Prevention and Control. European Surveillance of *Clostridioides difficile* infections. Surveillance protocol version 2.2. Stockholm: ECDC; 2015)²⁵

2. 1. Caso de infección por *Clostridioides difficile* (ICD)

Debe cumplir al menos uno de los siguientes criterios:

- Deposiciones diarreicas o megacolon tóxico Y resultado de laboratorio de positivo para la presencia de toxina A y/o B en heces o detección en heces de *C. difficile* productor de toxinas demostrado por cultivo o PCR positiva
ó
- Colitis pseudomembranosa diagnosticada mediante endoscopia gastrointestinal

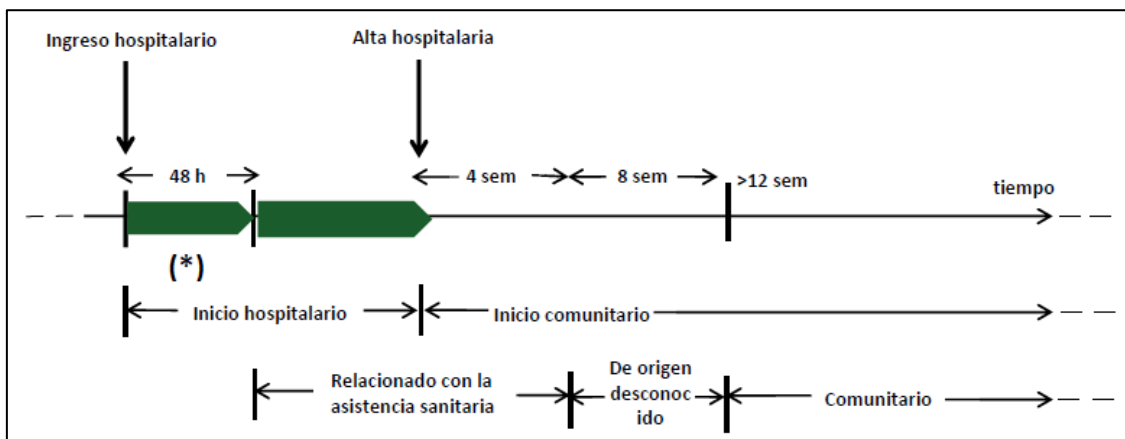
ó

- Histopatología de colon específica de ICD (con o sin diarrea) en una muestra obtenida por endoscopia, colectomía o autopsia.

2. 2. Clasificación del caso según origen ^{25,26}:

- **Caso de ICD de inicio hospitalario:** paciente con criterios de ICD que inicia síntomas más de 48 horas después del ingreso.
- **Caso de ICD de inicio comunitario relacionado con la asistencia sanitaria:** paciente con criterios de ICD que inicia síntomas fuera del hospital o en las primeras 48 horas de ingreso y con antecedentes de alta de un centro hospitalario en las últimas 4 semanas.
- **Caso de ICD comunitario:** paciente con criterios de ICD que inicia síntomas fuera de un centro hospitalario o en las primeras 48 horas de ingreso y sin antecedentes de un alta hospitalaria previa en las últimas 12 semanas.
- **Caso de ICD de origen desconocido:** paciente con criterios de ICD que inicia síntomas fuera del hospital o en las primeras 48 horas de ingreso y con antecedentes de un alta de un centro hospitalario > 4 y < 12 semanas.

Figura 1. Línea de tiempo para definiciones de caso de ICD según origen¹⁶



NOTA: Un caso de ICD con un inicio de síntomas durante la ventana de hospitalización marcada con un asterisco (*) se clasificará como una *ICD de inicio comunitario relacionada con la asistencia sanitaria* si el paciente tiene antecedentes de alta de un centro hospitalario en las últimas 4 semanas; se clasificará como caso de *ICD de origen desconocido* si el paciente tiene antecedentes de un alta de un centro hospitalario > 4 y < 12 semanas; o se clasificará con caso de *ICD comunitario* si el paciente no tiene antecedentes de un alta hospitalaria previa en las últimas 12 semanas.

¹⁶ Adaptación de Cohen SH, et al. Guías de práctica clínica para la infección por *Clostridium difficile* en adultos: actualización 2010 realizada por la Sociedad de Salud Epidemiológica de Norteamérica (SHEA) y la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de Norteamérica (IDSA). Infect Control Hosp Epidemiol 2010; 31(5):T1-T28 y adaptación y traducción de European Centre for Disease Prevention and Control. European Surveillance of *Clostridium difficile* infections. Surveillance protocol version 2.2. Stockholm: ECDC; 2015

2. 3. Caso recurrente de infección por CD: en la práctica clínica no es posible diferenciar entre una recidiva por la misma cepa o una re-infección por una cepa distinta. El término de caso recurrente se empleará para ambos casos, recaída y re-infección.

Los casos recurrentes son pacientes que, tras finalizar el tratamiento por una ICD, comienzan nuevamente con criterios de caso de ICD (diarrea y test de laboratorio positivo) entre 2 y 8 semanas después del inicio del episodio previo (sin importar dónde se diagnosticó dicho episodio previo).

Los casos de ICD que inician síntomas > 8 semanas después del inicio de un episodio previo serán incluidos en el sistema de vigilancia como casos nuevos, no como casos recurrentes.

3. METODOLOGÍA DE LA VIGILANCIA

3. 1. Definición de caso de infección por *C. difficile* a declarar al sistema nacional de vigilancia de las IRAS

Se han seguido los criterios de inclusión y exclusión del protocolo europeo de vigilancia de la infección por *Clostridioides difficile* del ECDC.

Criterios de inclusión

- Paciente con diagnóstico de ICD con fecha de inicio de síntomas dentro del periodo de vigilancia (aunque la fecha de ingreso hospitalario del paciente sea anterior a la fecha de inicio del periodo de vigilancia)
ó
- Paciente ingresado en el hospital durante el periodo de vigilancia con signos y síntomas de ICD presentes al ingreso, aunque el paciente haya sido diagnosticado de ICD previamente al ingreso (por ejemplo en consultas externas del hospital, en Atención Primaria, etc.)
ó
- Casos recurrentes de ICD (según definición del protocolo)

Criterios de exclusión

- Casos de 1 día: pacientes en urgencias, cirugía ambulatoria con ingreso hospitalario de 24 horas, pacientes que acuden a diálisis al hospital.

Nota: dado que muchos niños pueden estar simplemente colonizados por CD sin tener síntomas de ICD, la detección de CD en niños menores de 1 año sólo cumplirá criterio de inclusión como caso a declarar, si hay evidencia clínica contundente de ICD.

3. 2. Modo de vigilancia de las ICD

Se hará una vigilancia prospectiva y continua de los pacientes ingresados que cumplan los criterios de inclusión como caso de ICD a declarar al sistema nacional de vigilancia de las IRAS.

3. 3. Población a vigilar

Todos los pacientes ingresados en los hospitales públicos o privados del sistema nacional de vigilancia de las IRAS.

3. 4. Periodo de la vigilancia

Se hará una vigilancia prospectiva y continua durante todo el año.

3. 5. Circuito de notificación y recogida de datos

Ver protocolo general de vigilancia y control de MMR y de especial relevancia clínica. Encuesta epidemiológica en [Anexo 3](#) de Protocolo General de MMR.

4. MEDIDAS DE ACTUACIÓN EN CASO DE BROTE

5. 1. Definición de brote nosocomial de ICD: 2 o más casos nuevos de diarrea por CD, con sospecha de transmisión nosocomial y con vínculo epidemiológico entre ellos.

5. 2. Notificación

- Independientemente de las notificaciones de los casos individualizados de ICD, el Servicio de Medicina Preventiva o el equipo de vigilancia de las IRAS **notificará las situaciones de brote a Salud Pública (SP)** de su CA por los procedimientos habituales, siguiendo los criterios establecidos en el protocolo común consensuado para la vigilancia de los brotes de IRAS (Protocolo-Brotes). La CA lo notificará al CNE y al Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias (CCAES) cuando proceda según criterios establecidos.
- Así mismo se realizarán los informes periódicos que se soliciten de seguimiento del brote e informe de fin de brote de acuerdo al protocolo común consensuado para todos los hospitales participantes (Protocolo-Brotes).

5.3. Finalización del brote

El brote se considera finalizado cuando haya evidencia de que ha desaparecido la transmisión.

5. DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO

5.1. Pruebas diagnósticas de la ICD:

5.1.1. Pruebas de detección rápida en heces:

- Detección de la enzima glutamato deshidrogenasa (GDH)
 - Inmunocromatografía de flujo lateral
 - ELISA
- Detección de toxinas A y/o B
 - Inmunocromatografía de flujo lateral
 - ELISA

* Existen equipos comerciales para la determinación simultánea de GDH y de toxinas A y B

- Detección de los genes codificadores de las toxinas A y/o B [Amplificación de ácidos nucleicos (NAAT)]:
 - PCR convencional
 - PCR a tiempo real
 - Amplificación isotérmica (LAMP)

5.1.2. Otras pruebas de detección:

- Cultivo toxigénico de las heces en medio agar selectivo. A partir de las colonias se podrá realizar la detección in vitro de las toxinas A y B, con el fin de determinar la toxigenicidad de las cepas aisladas.
- Ensayo de citotoxicidad, detecta la toxina B preformada en heces debido a su efecto citopático sobre una línea de cultivo celular. No se emplea de rutina.

Para la realización, interpretación de las diferentes técnicas, así como otros aspectos técnicos, se puede consultar los Procedimientos en Microbiología Clínica nº 53 de la SEIMC ²⁶.

5.2. Algoritmos diagnósticos de la ICD:

Por el momento, a pesar de la mejora de la calidad de las técnicas diagnósticas de la ICD, no existe un único método que permita el diagnóstico completo y rápido de la ICD. Esto ha dado lugar a diseñar diferentes algoritmos diagnósticos. La mayoría de estos algoritmos utilizan, en un primer

paso, la detección de la enzima GDH mediante inmunoensayo (IE), ya sea por inmunocromatografía o ELISA, debido a su alta sensibilidad diagnóstica, pero al tener baja especificidad se precisa de técnicas confirmatorias ante un resultado positivo. Esto da lugar a algoritmos de dos o tres pasos.

Algoritmos recomendados por la SEIMC (Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica) ²⁷:

1. Algoritmo de dos pasos:

- a. Cribado de heces con inmunoensayo para detección de GDH
 - i. Si el resultado es negativo, se informa: “No se detecta *C. difficile* toxigénico”
 - ii. Si el resultado es positivo, se realiza una técnica molecular para detectar los genes de las toxinas A o B (la mayoría de los sistemas comerciales solo detectan el gen de la toxina B)
- b. Técnica molecular para detectar los genes de las toxinas A o B
 - i. Si el resultado es negativo, se informa: “No se detecta *C. difficile* toxigénico”
 - ii. Si el resultado es positivo, se informa: “Se detecta *C. difficile* toxigénico”

2. Algoritmo de tres pasos:

- a. Cribado de heces con inmunoensayo para detección de GDH
 - i. Si el resultado es negativo, se informa: “No se detecta *C. difficile* toxigénico”
 - ii. Si el resultado es positivo, se realiza un inmunoensayo para detectar las toxinas A y/o B
- b. Inmunoensayo para detectar las toxinas A y/o B
 - i. Si el resultado de la técnica molecular realizada en a.1.2.1. es positivo, se informa: “Se detecta *C. difficile* toxigénico”
 - ii. Si el resultado es negativo, se realiza una técnica molecular para la detección de los genes de las toxinas A o B
- c. Técnica molecular para la detección de los genes de las toxinas A o B
 - i. Si el resultado es positivo, se informa: “Se detecta *C. difficile* toxigénico”
 - ii. Si el resultado es negativo, se informa: “No se detecta *C. difficile* toxigénico”

Algoritmos propuestos por ECDC ²⁵, categorizados en orden decreciente de precisión diagnóstica (máxima sensibilidad y especificidad)

1. Algoritmo recomendado por ESCMID (*European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*) ²⁸:

- a. Cribado con NAAT y confirmación con técnicas de EIE para detección de toxinas A/B.
 - b. Cribado con técnicas de EIE para detección de toxinas A/B y de GDH y, opcional, confirmación con NAAT o cultivo toxigénico.
 - c. Cribado con técnicas de EIE para detección de GDH, confirmación con técnicas de EIE para detección de toxinas A/B y, opcionalmente, segunda confirmación con NAAT o cultivo toxigénico.
2. Otros algoritmos diagnósticos propuestos por ECDC :
- a. Cribado con técnicas de EIE para detección de GDH y confirmación con NAAT.
 - b. Cribado con técnicas de EIE para detección de GDH y confirmación con cultivo toxigénico.
 - c. NAAT sólo.
 - d. Cribado con detección de toxinas y confirmación con NAAT o cultivo toxigénico.
 - e. Cultivo toxigénico sólo.
 - f. EIE para toxinas sólo.
 - g. Ensayos de citotoxicidad en heces sólo
 - h. Otros

Si ninguno de los algoritmos propuestos por ECDC o SEIMC se ajusta al algoritmo empleado, indicar el que más se aproxime e informar de los resultados obtenidos.

5. 3. Sensibilidad antimicrobiana:

Se informará la Concentración mínima inhibitoria (CMI), el método empleado para la determinación de la CMI y su interpretación como S (sensible, dosis estándar), I (sensible, exposición elevada) o R (resistente).

Se darán los resultados de S, I, o R utilizando, en orden de preferencia ²⁵:

1º Puntos de corte clínico de EUCAST (http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/).

2º EUCAST ECOFF.

3º CLSI.

	CMI (mg/dL) por (método)	SIR
Metronidazol		
Vancomicina		
Moxifloxacino		
Fidaxomicina		

6. ANÁLISIS DE DATOS. INDICADORES

INDICADORES DE RESULTADOS

- **Incidencia acumulada (IA) de ICD nuevas**

Numerador: nº total de casos nuevos de ICD¹⁷ en el periodo de estudio.

Denominador: número de pacientes ingresados en el periodo de estudio

*Cálculo IA de ICD nuevas = Nº total de casos nuevos de ICD *100/nº pacientes ingresados.*

- **Incidencia acumulada (IA) de ICD recurrente**

Numerador: nº total de casos de ICD recurrente¹⁸ en el periodo de estudio.

Denominador: número de pacientes ingresados en el periodo de estudio

*Cálculo IA de ICD recurrente = Nº total de casos de ICD recurrente*100/nº pacientes ingresados.*

- **Incidencia acumulada de ICD nuevas según origen del caso (de inicio hospitalario, de inicio comunitario relacionado con la asistencia sanitaria, comunitario):**

Numerador: nº total de casos nuevos de ICD de origen "X" en el periodo de estudio.

Denominador: número de pacientes ingresados en el periodo de estudio

*Ejemplo para IA de ICD nuevas de inicio hospitalario: Nº total de casos nuevos de ICD de inicio hospitalario *100/nº pacientes ingresados.*

- **Densidad de incidencia (DI) de ICD nuevas**

Numerador: nº total de casos nuevos de ICD en el periodo de estudio.

Denominador: "pacientes-día", que es la estancia hospitalaria, considerándola desde día de ingreso hasta día de alta, el día de alta ya no se contabiliza (sumatorio de la Fecha de alta hospitalaria –Fecha de ingreso hospitalario).

*Cálculo de DI de ICD nuevas=Nº total de casos nuevos de ICD *1000/pacientes-día.*

- **Densidad de incidencia (DI) de ICD recurrente**

Numerador: nº total de casos recurrentes de ICD en el periodo de estudio.

Denominador: "pacientes-día", que es la estancia hospitalaria, considerándola desde día de ingreso hasta día de alta, el día de alta ya no se contabiliza (sumatorio de la Fecha de alta hospitalaria –Fecha de ingreso hospitalario).

*Cálculo de DI de ICD recurrente=Nº total de casos recurrentes de ICD *1000/pacientes-día.*

¹⁷ Según definición de caso de ICD a declarar al sistema nacional de vigilancia de las IRAS (no incluir casos recurrentes)

¹⁸ Según definición de caso de ICD recurrente

7. BIBLIOGRAFIA

1. Rodríguez-Pardo D, Mirelis B, Navarro F. Infecciones producidas por *Clostridium difficile*. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2013;31(4):254–63.
2. Asensio A, Monge D. Epidemiología de la infección por *Clostridium difficile* en España. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2012;30(6):333–7.
3. Dallal RM, Harbrecht BG, Boujoukas AJ, *et al.* Fulminant *Clostridium difficile*: An Underappreciated and Increasing Cause of Death and Complications. Ann Surg. 2002; 235(3):363–72.
4. Nogareda F, Soler P, LLácer A. Incremento de la mortalidad por *Clostridium difficile* en España (1999 a 2006). Enferm Infecc Microbiol Clin. 2009;27(8):483–90.
5. Shannon-Lowe J. Prevention and medical management of *Clostridium difficile* infection. BMJ. 2010; 340:c1296.
6. Gerding DN, Muto CA, Owens RC Jr. Measures to control and prevent *Clostridium difficile* infection. Clin Infect Dis. 2008;46(S1):S43-9.
7. European Centre for Disease Prevention and Control. Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals. Stockholm: ECDC; 2013. Disponible en: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/healthcare-associated-infections-antimicrobial-use-PPS.pdf>
8. Shelley S, Magill SS, Edwards JR, Bamberg W, *et al.* Multistate Point-Prevalence Survey of Health Care–Associated Infections. N Engl J Med. 2014;370:1198-208.
9. Freeman J, Bauer MP, Baines SD, *et al.* The Changing Epidemiology of *Clostridium difficile* Infections. Clin. Microbiol. Rev. 2010;23(3):529-49.
10. Vindigni SM, Surawicz CM. *Clostridium difficile* Infection: Changing Epidemiology and Management Paradigms. Clinical and Translational Gastroenterology. 2015; 6, e99.
11. Asensio A, Vaque-Rafart J, Calbo-Torrecillas F, *et al.* Increasing rates in *Clostridium difficile* infection (CDI) among hospitalised patients, Spain 1999-2007. Euro Surveill. 2008;13(31).
12. Alcalá L, Marín M, Martín A, *et al.* Laboratory diagnosis of *Clostridium difficile* infection in Spain: a population-based survey. J Hosp Infect. 2011;79(1):13-7.
13. McDonald LC, Owings M, Jernigan DB. *Clostridium difficile* Infection in Patients Discharged from US Short-stay Hospitals, 1996–2003. Emerg Infect Dis. 2006;12:409–15.

14. McDonald LC, Killgore GE, Thompson A, *et al.* An epidemic, toxin gene-variant strain of *Clostridium difficile*. N Engl J Med. 2005;353:2433–41.
15. Miller MA, Hyland M, Ofner-Agostini M, *et al.* Canadian Hospital Epidemiology Committee. Canadian Nosocomial Infection Surveillance Program. Morbidity, mortality, and healthcare burden of nosocomial *Clostridium difficile* associated diarrhoea in Canadian hospitals. Infect Control Hosp Epidemiol. 2002;23:137–40.
16. Pepin J, Valiquette L, Alary ME, *et al.* *Clostridium difficile*-associated diarrhea in a region of Quebec from 1991 to 2003: a changing pattern of disease severity. CMAJ. 2004;171:466–72.
17. Kuijper EJ, Coignard B and Tüll P on behalf of the ESCMID Study Group for *Clostridium difficile* (ESGCD), EU Member States and the European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Emergence of *Clostridium difficile*-associated disease in North America and Europe. Clin Microbiol Infect. 2006; 12 (S6): 2–18.
18. Arteaga A, Santa-Olalla P, Sierra MJ, *et al.* Riesgo epidémico de la enfermedad asociada a una nueva cepa de *Clostridium difficile*. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2009;27(5):278–84.
19. Warny M, Pepin J, Fang A, *et al.* Toxin production by an emerging strain of *Clostridium difficile* associated with outbreaks of severe disease in North America and Europe. Lancet. 2005;366:1079–84.
20. Kuijper EJ, Barbut F, Brazier JS, *et al.* Update of *Clostridium difficile* infection due to PCR ribotype 027 in Europe. Euro Surveill. 2008;13(31):pii=18942.
21. Bauer MP, Notermans DW, van Benthem BH, *et al.* *Clostridium difficile* infection in Europe: a hospital-based survey. Lancet. 2011;377:63-73.
22. Castro B, Hernández-Porto M, Felipe-Díaz V, *et al.* Colitis severa por *Clostridium difficile* ribotipo 027 adquirido en la comunidad. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2014; 32(7):471-2.
23. Marín M, Martín A, Alcolea A, *et al.* First case of autochthonous *Clostridium difficile* PCR ribotype 027 detected in Spain. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2014;32(6):355-8.
24. Alcalá L, Martín A, Marín M, *et al.* The undiagnosed cases of *Clostridium difficile* infection in a whole nation: where is the problem? Clin Microbiol Infect. 2012;18(7):E204-13.
25. European Centre for Disease Prevention and Control. European Surveillance of *Clostridium difficile* infections. Surveillance protocol version 2.3. Stockholm: ECDC; 2016. Disponible en: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/European-surveillance-clostridium-difficile.v2FINAL.pdf>
26. Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, *et al.* Guías de práctica clínica para la infección por *Clostridium difficile* en adultos: actualización 2010 realizada por la Sociedad de Salud Epidemiológica de Norteamérica (SHEA) y la Sociedad de Enfermedades

Infecciosas de Norteamérica (IDSA). Infect Control Hosp Epidemiol. 2010; 31(5):TI–T28.

27. Alcalá Hernández L, Marín Arriaza M, Mena Ribas A, Niubó Bosh J. Diagnóstico microbiológico de la infección por *Clostridium difficile*. 53. Alcalá Hernández L (coordinador). Procedimientos en Microbiología Clínica. Cercenado Mansilla E, Cantón Moreno R (editores). Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). 2015.
28. Crobach MJT, Planche T, Eckert C, *et al.* European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the diagnostic guidance document for *Clostridium difficile* infection. Clinical Microbiology and Infection 2016; 22 (Suppl 4): 63-81.

OTRAS REFERENCIAS CONSULTADAS

- Knetsch CW, Lawley TD, Hensgens MP, *et al.* Current application and future perspectives of molecular typing methods to study *Clostridium difficile* infections. Euro Surveill. 2013;18(4):pii=20381.
- McDonald LC, Coignard B, Dubberke E, *et al.* Recommendations for Surveillance of *Clostridium difficile*–Associated Disease. Infect Control Hosp Epidemiol. 2007; 28(2).
- Jones AM, Kuijper EJ, Wilcox MH. *Clostridium difficile*: a European perspective. J Infect. 2013;66(2):115-28.
- Asensio A, Di Bella S, Lo Vecchio A, *et al.* The impact of *Clostridium difficile* infection on resource use and costs in hospitals in Spain and Italy: a matched cohort study. Int J Infect Dis. 2015;36:31-8.
- Gastmeier P, Weitzel-Kage D, Behnke M, *et al.* Surveillance of *Clostridium difficile*-associated diarrhea with the German nosocomial infection surveillance system KISS (CDAD-KISS). Int J Antimicrob Agents. 2009;33(Suppl 1):S19-23.
- Australian Commission on Safety and Quality in Health care. Implementation Guide for Surveillance of *Clostridium difficile* infection. 2013. Disponible en: http://www.safetyandquality.gov.au/wp-content/uploads/2012/02/1303-CDI-Implementation_Guide-_V10.pdf
- National Reference Center for Surveillance of Nosocomial Infections at the Institute for Hygiene and Environmental Medicine Charité-University Medicine Berlin. Protocol “Surveillance of patients with multidrug-resistant organisms (MDRO) and/or *Clostridium difficile*- associated diarrhea (CDAD) on intensive care units and normal wards”.

Disponible en: http://www.nrz-hygiene.de/fileadmin/nrz/module/its/pathogen_surveillance.pdf

- Servicio Canario de la Salud. Dirección general. Programas asistenciales. Gobierno de Canarias. Anexo V. Vigilancia de patógenos multirresistentes y *Clostridium difficile*. Revisión 2015.