



MINISTERIO DE SALUD
DEPARTAMENTO DE CALIDAD Y SEGURIDAD DE LA ATENCIÓN
PROGRAMA CONTROL DE IAAS

Metodología elaboración de la
Norma de Contención de Dise-
minación de Agentes con Resis-
tencia a los
Antimicrobianos de
Importancia en Salud Pública
(ARAISP) en Establecimientos
de Salud
**- El contenido no constituye una
norma -**

2017-2018

Informe elaborado por: Dr. Mauro Orsini Brignole MSP, MGPP
Dr. Fernando Otaíza O’Ryan MSc

Con participación de:

- Sociedad Chilena de Infectología
- Sociedad Chilena de Control de Infecciones y Epidemiología Hospitalaria

Contenido

I.	Antecedentes	1
II.	Morbilidad y mortalidad de algunos agentes	1
	A. <i>Staphylococcus aureus</i> resistente a meticilino/oxacilina (SAMR)	1
	B. <i>Enterococo</i> resistente a vancomicina (ERV).....	2
	C. Enterobacterias portadoras de β lactamasa de espectro extendido (BLEE)	3
III.	Factores de riesgo de IAAS por ARAISP.	5
	A. SAMR y ERV	5
	B. Enterobacterias portadoras de BLEE	5
	C. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> multiresistente y resistente a carbapenémicos.....	6
	D. Enterobacterias resistentes a carbapenémicos y productoras de Carbapenemasas.....	6
IV.	El rol del uso de los antimicrobianos como factor de riesgo de infecciones por ARAISP	7
	A. SAMR y ERV	7
	B. Enterobacterias productoras de BLEE	7
	C. Bacilos Gram negativo resistentes a carbapenémicos y productores de carbapenemasas.....	8
V.	Metodología elaboración resumen de evidencia en contención de diseminación de agentes con resistencia de importancia en salud pública (ARAISP) en instituciones de salud.	10
VI.	Búsqueda de evidencia elementos normados	13
	A. Atención con uso de precauciones estándares vs atención sin uso de precauciones estándares.....	13
	B. Precauciones estándares y precauciones de contacto vs sólo precauciones estándares	13
	C. Atención de pacientes con precauciones de contacto de manera permanente en grupos de “riesgo” vs atención de pacientes con uso de precauciones de contacto sólo en presencia de cultivo positivo	14
	D. Implementación de precauciones de contacto en habitación compartida vs implementación de precauciones contacto en habitación individual vs implementación de precauciones contacto en precauciones contacto en cohorte.....	14
	E. Sobre la duración de precauciones de contacto.....	16
	F. Ambiente, aseo y desinfección de superficies.....	16
	G. Realizar búsqueda activa de colonizados/infectados vs no realizar búsqueda activa de colonizados infectados en periodos sin brotes	17
	H. Realizar búsqueda activa de colonizados/infectados vs no realizar búsqueda activa de colonizados infectados en periodos de brote o unidades o instituciones de alta endemia.....	18
	I. Periodicidad de tamizaje y búsqueda activa.....	20
	J. Estrategias de tamizaje y búsqueda activa	20
	K. Precauciones de contacto en habitación individual en espera de resultados de tamizaje al ingreso de los pacientes (“aislamiento preventivo) vs no implementación de tamizaje y “aislamiento preventivo”.....	19
	L. Comparación de efectividad de métodos de tamizaje	20
	M. Erradicación de colonización nasal de SAMR.....	21
VII.	Búsqueda de evidencia de elementos revisados y no normados	22
	A. Control en uso de antimicrobianos (stewardship-tutelaje antimicrobiano) vs no control de uso de antimicrobianos en pacientes hospitalizados.....	22
	B. Control en uso de antimicrobianos (stewardship-tutelaje antimicrobiano) vs no control de uso de antimicrobianos en pacientes hospitalizados en uci.....	24

C.	Control en uso de antimicrobianos (stewardship-tutelaje antimicrobiano) vs no control de uso de antimicrobianos en pacientes pediátricos	25
D.	Control en uso de antimicrobianos (stewardship-tutelaje antimicrobiano) vs no control de uso de antimicrobianos en pacientes ambulatorios.....	26
E.	Descontaminación selectiva del tubo digestivo o uso de probióticos vs no descontaminación selectiva del tubo digestivo o uso de probióticos en pacientes hospitalizados.....	26
F.	Baño y aseo diario con clorhexidina vs no uso diario de clorhexidina en pacientes hospitalizados	27
VIII.	Metodología elaboración propuesta normativa.	28
IX.	Norma Contención de Diseminación de Agentes con Resistencia a los Antimicrobianos de Importancia En Salud Pública (ARAISP) en Establecimientos de Salud	28
X.	Anexo	

I. Antecedentes

En el año 2015 Chile se compromete como uno de los estados miembros de la Organización Mundial de la Salud a luchar contra la resistencia a los antimicrobianos, firmando el “Plan de acción sobre la resistencia a los antimicrobianos” (1), comprometiéndose a planificar y ejecutar un programa orientado a contener y reducir el impacto sanitario de este fenómeno.

El impacto sanitario de la resistencia a los antimicrobianos ha sido difícil de evaluar, en especial porque la resistencia con frecuencia se observa en un número reducido de pacientes muy graves, condiciones difíciles de obtener al momento de diseñar estudios controlados que permitan suficiente validez externa. Por lo mismo, si bien diversos estudios coinciden en demostrar asociación entre infecciones por agentes resistentes e incremento en los costos sanitarios, la asociación con incremento en la morbi-mortalidad no ha resultado consistente en todos los estudios, observándose en muchas oportunidades asociaciones que posteriormente desaparecen al ajustar estos resultados por variables tales como tipo de infección, agente involucrado, severidad del estado del paciente, comorbilidad del paciente, e inicio oportuno de terapia antimicrobiana (2,3). Considerando estas limitaciones, se presenta a continuación información obtenida sólo a partir de revisiones sistemáticas y meta análisis de estudios (en su mayoría estudios de cohorte retrospectivos, casos y controles y cohortes prospectiva, por lo que no se presenta clasificación de calidad de evidencia según GRADE) sobre magnitud (incidencia-prevalencia) y consecuencias (morbilidad-mortalidad) así como factores de riesgo asociados a infecciones por algunos agentes resistentes que, para fines de este documento, de denominarán como agentes con resistencia antimicrobiana de importancia en salud pública o ARAISP.

II. Morbilidad y mortalidad de algunos agentes

A. *Staphylococcus aureus* resistente a meticilino/oxacilina (SAMR)

1. Morbilidad: colonización y riesgo de infección

a) En población general y pacientes hospitalizados.

Un revisión sistemática y meta análisis de 5 estudios, en población sana (comunidad), (4), identificó una prevalencia de colonización rectal por SAMR cercana al 10% (IC95% 0,4-28,9), sin poder establecerse riesgo de infección posterior. En el personal de salud, si bien estimaciones de prevalencia de colonización nasal por SAMR indicaban valores cercanos al 5%, una revisión sistemática y meta análisis de 31 estudios realizados en Estados Unidos y Europa en situaciones no epidémicas (5) identificó una prevalencia de 1,8% (IC95% 1,34%-2,50%) en 21.289 sujetos, observándose diferencias significativas en estudios europeos (1,5%) respecto a los de Estados Unidos (6,6% IC95% 5,35%-8,17%). La prevalencia de colonización en personal de enfermería fue 2,6 veces mayor a la observada en médicos (8 estudios).

Al evaluar el riesgo de infección de pacientes colonizados, una revisión y meta análisis de 10 estudios (tres en unidades de larga estadía, cuatro en unidades de cuidados intensivos, uno en todo el hospital, uno en unidad con pacientes con cirrosis y uno en pacientes trasplantados de hígado) (6) con 3.381 pacientes identificó mayor riesgo de infección en pacientes colonizados con SAMR vs colonizados por el agente sensible (OR 4,08 IC95% 2,09-7,94). De los estudios, uno evaluó sólo bacteremias, mientras que los otros 9 evaluaron distintas infecciones en conjunto, y se observó heterogeneidad de sus resultados así como ausencia de ajuste por co-variables relevantes (comorbilidad, gravedad del paciente y uso de terapia antimicrobiana adecuada).

b) En grupos de riesgo específicos:

- En pacientes en UCI, un meta análisis identificó una prevalencia de colonización nasal por SAMR de 7% (IC95% 5,8-8,3) en 63.740 pacientes ingresados (7), observándose en estos pacientes un mayor riesgo de IAAS respecto a los no colonizados (RR 8,33 IC95% 3,61-19,2). Sin embargo, al evaluar el valor predictivo de la colonización en una futura IAAS, éste fue sólo de 32% (IC95% 20-48%).
- En pacientes sometidos a trasplante de órgano sólido (principalmente hepático) un meta análisis (8) identificó que 8,5% (IC95% 3,2-15,8) de 2.885 pacientes estudiados antes del trasplante estaban colonizados por SAMR, mientras que 9,4% (IC95% 3,0-18,5) de 2.342 pacientes estudiados lo estaba después de éste. La colonización se asoció a un mayor riesgo de IAAS por SAMR, variando este riesgo entre los colonizados pre y los colonizados post trasplante (RR 5,51; IC95% 2,36-12,90 en pre trasplante y RR 16,2; IC95% 10,7-22,6 en post trasplante).

- En pacientes en diálisis, un meta análisis identificó una prevalencia de colonización de 6,2% (IC95% 4,2-8,5%) en 5.596 pacientes (9), observándose un incremento de las prevalencias reportadas en los estudios evaluados hasta el año 2000, seguido posteriormente de una estabilización. La prevalencia varió entre 7,2% (IC95% 4,9-9,9%) en pacientes en hemodiálisis y 1,3% (IC95% 0,5-2,4%) en pacientes en peritoneodiálisis, así como entre 14,2% (IC95% 8,0-21,8) y 5,4% (IC95% 3,5-7,7%) al comparar hospitalizados y diálisis ambulatoria respectivamente. Al evaluar el riesgo de infección por SAMR, se observó una mayor riesgo de infección en pacientes colonizados vs no colonizados (RR 11,5; IC95% 4,7-28).

2. Mortalidad y letalidad

Un meta análisis de 31 estudios en 3.963 pacientes (2) identificó asociación a mayor mortalidad en pacientes con bacteremia debida a SAMR vs pacientes con bacteremia por *S. aureus* sensible (OR 1,93 p< 0,001), asociación que se mantuvo al ajustar por factores de riesgo y comorbilidades de los pacientes, presencia o no de brotes y endemia de la unidad o institución. En pacientes pediátricos y recién nacidos, una revisión sistemática y meta análisis de 7 estudios (667 pacientes, 191 bacteremia por SAMR y 476 por el agente sensible) (10) identificó asociación con mayor mortalidad general en pacientes con bacteremia por el agente resistente (OR 2,33 IC95% 1,42-3,82). Al realizar el meta análisis sólo con los dos estudios que informaron mortalidad relacionada a la bacteremia, la asociación se mantuvo aunque sin significancia estadística (OR 2,03 IC95% 0,55-7,53), lo mismo al excluir el estudio con mayor número pacientes (OR 1,91, IC95% 0,97-3,77). Al analizar los resultados por distintos subgrupos, se identificó asociación en estudios en recién nacidos (4 estudios, OR 2,66; IC95% 1,46-4,85) y estudios con más de 60 casos (OR 2,89; IC95% 1,62-5,16), mientras que la asociación dejó de ser estadísticamente significativa al considerar los 3 estudios de mejor calidad (OR 1,46; IC95% 0,58-3,67), en estudios de menos de 60 pacientes o estudios con población mixta pediátrica-neonatal.

B. *Enterococo* resistente a vancomicina (ERV).

1. Morbilidad: colonización y riesgo de infección

- a) En población general y pacientes hospitalizados.

No se identificaron estudios.

- b) En grupos de riesgo específicos

- En UCI, un meta análisis de estudios con 62.959 pacientes ingresados (11) identificó una prevalencia de colonización por ERV de 8,8% (IC95% 7,1-10,6), con variaciones de acuerdo a factores geográficos y metodología utilizada en la detección de la colonización, identificándose mayor consistencia en estudios que efectuaron el tamizaje dentro de las primeras 24 horas de ingreso de los pacientes. Al evaluar los 35.364 pacientes no colonizados al ingreso, se observó que el 10,2% (IC95% 7,7-13,0%) se infectó o colonizó posteriormente con el agente, sin poder establecerse asociación entre colonización e IAAS posterior, observándose incidencias que variaron entre 0-45% (0-16% bacteremias) entre los pacientes colonizados.
- En pacientes pediátricos hospitalizados, una revisión de 19 estudios y 20.234 pacientes (12) identificó una prevalencia de colonización de tubo digestivo de 5% (IC95% 3-8%), mayor en pacientes hematológicos-oncológicos (23% IC95% 18-29%) respecto pacientes neonatológico u hospitalizados en UCI, sin variaciones significativas de acuerdo al continente de origen del estudio ni la periodicidad de tamizaje (prevalencia puntual versus en múltiples oportunidades). Al estudiarse asociación entre colonización y riesgo de infección, se observó a partir de 9.218 pacientes colonizados (5 estudios) un mayor riesgo en pacientes colonizados que en no colonizados (RR 8,75; IC95% 3,19-23,98), siendo éste un 35% en pacientes colonizados respecto a no colonizados aun controlando por otras variables, en particular en pacientes hemato-oncológicos. La sensibilidad y especificidad de la colonización como predictor de infección fue de 70,54% (IC95% 30,19-92,99%) y 87,17% (IC95% 78,05-92,84%) respectivamente.
- En pacientes con trasplante de órgano sólido, una revisión sistemática y meta análisis (8) identificó una prevalencia de colonización por ERV de 11,9% (IC95% 6,8-18,2) en 1.381 pacientes pre trasplante y de 10,56% (IC95% 5,58-19,95) en 1.381 pacientes post trasplante. Al igual que con SAMR, la colonización pre y post trasplante, se asoció a mayor riesgo de infección por ERV post-trasplante (RR 6,65; IC95% 2,54-17,41 y RR 7,93; IC95% 2,36-26,67 respectivamente).

- En pacientes oncológicos con bacteremia (hemato-oncológico o de órgano sólido), una revisión de 34 estudios (11 en pediátricos) con 8.391 pacientes (13) identificó una prevalencia de colonización del tubo digestivo de 20% (IC95% 14-26%), mayor en pacientes con diagnóstico de leucemia aguda (RR 1,95; IC95% 1,17-3,26), sin observarse diferencias de acuerdo al grupo etario ni país de origen del estudio (a excepción de una tendencia a menor prevalencia en estudios realizados en Oceanía). Al meta analizar los datos de 13 de los estudios (5.096 pacientes), el riesgo de desarrollar una bacteremia por el agente fue 24,15 veces más (IC95% 10,27-56,79) en los pacientes colonizados que en los no colonizados, identificándose una sensibilidad y especificidad de la colonización como predictor de infección por ERV de 94% (IC95% 83-98%) y 78% (IC95% 69-85%) respectivamente.

2. Mortalidad y letalidad

Un meta análisis de 9 estudios que estudió 1.614 bacteremias por Enterococo (14), observó asociación con la identificación de resistencia a vancomicina (OR 2,52; IC95% 1,9-3,4), efecto que se mantuvo al controlar por otros factores de riesgo del paciente. Una segunda revisión y meta análisis de 13 estudios identificó una mayor mortalidad en bacteremias por ERV versus Enterococo sensible, aunque sin ajustar por otras variables (OR 1,8 IC95% 1,40-2,32) (15). De los estudios incorporados en esta revisión, el único que estudió mortalidad atribuible a la bacteremia no identificó asociación a la presencia de resistencia. De los 5 estudios que informaron mortalidad ajustada (por severidad, comorbilidad, inicio precoz de terapia efectiva), sólo 2 identificaron asociación con resistencia, aunque no resultó estadísticamente significativa. Al estudiar subgrupos específicos, se identificó asociación entre la infección por el agente resistente y mayor mortalidad en adultos (OR 1,62 IC95% 1,18-2,22), en cohortes con pacientes con distinto estado de inmunidad (OR 1,93 IC95% 1,47-2,54) y en estudios de mayor calidad (OR 1,84 IC95% 1,43-2,38), pero no en pacientes pediátricos (OR 1,93 IC95% 0,89-4,18) y pacientes inmunocomprometidos (OR 1,24 IC95% 0,65-2,35), concluyéndose que si bien puede existir asociación entre bacteremia por un agente resistente y mayor mortalidad, no se conoce cómo se ve afectada ésta por la presencia de comorbilidad del paciente.

C. **Enterobacterias portadoras de β lactamasa de espectro extendido (BLEE)**

1. Morbilidad: colonización y riesgo de infección

a) En población general y pacientes hospitalizados

Una revisión sistemática y meta análisis de 66 estudios (16) identificó una prevalencia de colonización de 14% en 28.909 individuos sanos estudiados (IC95% 9-20%), observándose mayores prevalencia en estudios de países del Pacífico Oeste (29-63%), Sudeste Asiático (7-44%) y África (5-47%), respecto a los realizados en Europa (2-5%) y América (0-5%). Globalmente, se identificó un incremento anual de 5,38% en la prevalencia de colonización, particularmente en estudios desarrollados después del año 2010. En pacientes hospitalizados, una revisión sistemática (Bar-Yoseph et al. 2016) identificó, al meta analizar los resultados de 6 estudios (190 pacientes) una prevalencia de colonización de 80,2% (IC95% 67,7-88,7%) tras 30 días de hospitalización, la que se redujo a 35,7% (IC95% 26,3-46,2%) a los 12 meses de hospitalización al meta analizar los resultados de 7 estudios (689 pacientes).

b) En grupos de riesgo específicos

- En UCI, una revisión y meta análisis de 13 estudios (6 en Europa) (17) en 15.045 individuos identificó que un 7% (IC95% 5-10%) de los pacientes colonizó su tubo digestivo con una Enterobacteria BLEE durante su estadía en UCI, con resultados más altos en estudios provenientes del Pacífico occidental (21% IC95% 9-35%) respecto Europa y América (3-4%). Al evaluar los resultados de los estudios más grandes (6 estudios, 463 individuos), la prevalencia de colonización al ingreso fue de 10% (5-17%), sin identificarse asociación entre prevalencia de colonización al ingreso y región geográfica o colonización posterior. El tiempo promedio de hospitalización en la UCI antes de la colonización (3 estudios, 57 pacientes) fue de 11,4 días (IC95% 9,7-13,1). Los pacientes colonizados presentaron 49,62 (IC95% 20,42-120,58) veces más una infección por este tipo de agentes que pacientes no colonizados, identificándose una sensibilidad de 95,1% (IC95% 54,7-99,7) y especificidad de 89,2% (IC95% 77,2-95,3%) de la colonización como predictora de infección (meta análisis de 4 estudios y 1.359 pacientes). El tiempo promedio estimado entre la colonización e infección (2 estudios, 10 pacientes) fue de 5,9 días (IC95% 4-7,9).

- En pacientes pediátricos, una revisión sistemática y meta análisis de 16 estudios (7.374 pacientes menores de 18 años), identificó una prevalencia de 14% (IC95% 8-21) de Enterobacterias BLEE como agente etiológico de infecciones del tracto urinario (ITU), tanto nosocomial como comunitaria (18). Una revisión posterior con meta análisis de 23 estudios de bacteremia con 3.381 casos (19) identificó una prevalencia de bacteremias por BLEE de 9% (IC95% 6-13%), sin identificarse información de estudios de América del Norte y sin existir diferencias significativas de acuerdo al continente de origen del estudio, recién nacidos versus mayores de 28 días de vida, lugar de hospitalización (UCI neonatal versus UCI pediatría versus servicios de urgencia) ni entre bacteremias nosocomiales y no nosocomiales (aproximadamente 4%).
- En pacientes adultos trasplantados de órgano sólido, un meta análisis de 4 estudios (3 estudios con pacientes trasplantados de hígado y uno de riñón) identificó una prevalencia de colonización de 18% (IC95% 5-36%) (20), identificándose sólo estudios provenientes de Europa y América del Norte. El único estudio que evaluó los efectos de colonización sobre infecciones posteriores (710 pacientes trasplantados de hígado) identificó que, tras 4 meses de seguimiento, pacientes con colonización del tubo digestivo tuvieron 11,74 veces más riesgo de infección por el mismo agente que pacientes no colonizados.
- En pacientes oncológicos, una revisión sistemática y meta análisis de 10 estudios con 2.211 pacientes (4 hematológicos y 6 mixtos, hematológicos y órganos sólidos) (21) identificó una prevalencia de colonización del 19% (IC95% 8-32%), menor en pacientes adultos (14%, IC95% 9-20%) que pediátricos (50%, IC95% 47-54%), con similar diferencia en la distribución geográfica observada en el estudio de Detsis et al. 2017. No se logró estudiar factores de riesgo asociados a la colonización. En este mismo tipo de pacientes, una revisión de 22 estudios (7 de ellos en pacientes pediátricos y 3 con población mixta) (22) identificó que en 5.650 bacteremias, las BLEE fueron el agente etiológico en un 11% (8-15%) de ellas, representando el 21% (IC95% 15-28%) del total de los bacilos Gram (-) identificados, significativamente mayor en estudios de países del Sudeste Asiático y en estudios con pacientes pediátricos respecto estudios con pacientes adultos (16% IC95% 8-26% de 1.512 bacteremias versus 8% IC95% 5-12% de 3.609 bacteremias respectivamente), aunque esta última diferencia no alcanzó significancia estadística. Al evaluar sólo pacientes hemato-oncológicos y con neutropenia febril, no se identificaron diferencias a lo antes reportado y no se identificaron estudios específicos en paciente con tumores sólidos. Sobre colonización y riesgo de infección, sólo se obtuvo información de 3 de los estudios (1.164 pacientes) identificándose en el meta análisis mayor riesgo de bacteremia en pacientes colonizados que no colonizados (RR 12,98; IC95% 3,91-43,06), aunque ninguno de los estudios ajustó el resultado por severidad de la comorbilidad del paciente u otros factores de riesgo, como uso y duración de uso de dispositivos invasivos.
- En ITU en pacientes receptores de trasplante renal, el meta análisis de 7 estudios en 2.824 pacientes (23), con importante heterogeneidad en los métodos y periodos de seguimiento descritos, identificó una prevalencia de ITU por BLEE de aproximadamente un 10% (IC95% 4-17%), existiendo diferencias significativas de acuerdo al continente de origen del estudio (33% Asia versus 17% América del sur versus 2-5% en América del norte y Europa). En 3 de los 7 estudios se obtuvo información sobre incidencia de la ITU, identificándose que el 33% (16-51%) de los pacientes que presentaron una o más ITU durante el seguimiento lo hicieron por una BLEE. En los 4 estudios (1.756 pacientes) en que se pudo evaluar la recurrencia de una ITU después de una ITU por una BLEE, se identificó que en el 68% (45-88%) presentó una nueva ITU independiente del agente etiológico estimándose, a partir de la información de 2 estudios (950 pacientes), un riesgo de recurrencia 2,75 veces mayor (IC95% 1,97-3,83) si la ITU anterior era por una BLEE respecto a otros agentes.
- Finalmente, en hogares de larga estadía, el meta análisis de 23 estudios con 9.775 pacientes (14 realizados en Europa y 3 en Oceanía, Asia y América del norte) (24) identificó una prevalencia de colonización de aproximadamente un 18% de los pacientes con BLEE (IC95% 12-24%), sin identificarse diferencias significativas de acuerdo al continente de origen del estudio.

2. Mortalidad y letalidad

Una revisión sistemática de 16 estudios realizados principalmente en Asia y Estados Unidos (25) identificó una mayor letalidad en pacientes con bacteremia por agentes con BLEE que sin BLEE (RR crudo 1,85; IC95% 1,39-2,47), sin existir diferencias respecto al continente de origen del estudio o en estudios que sólo incluyeron población pediátrica aunque con importante heterogeneidad en el

diseño de éstos, sin poder ajustar los resultados por otros factores o condiciones potencialmente relevantes, entre ellos, el inicio oportuno de terapia antimicrobiana adecuada. Se identificó además asociación entre la presencia de BLEE y el retraso en el inicio de terapia de antimicrobiana adecuada (RR crudo 5,56; IC95% 2,94–10,51). Pese a limitaciones similares, un segundo el meta análisis de 4 estudios de 1.487 pacientes en UCI (17), encontró también un mayor riesgo de mortalidad general en pacientes colonizados con bacterias BLEE respecto a no colonizados (RR 1,57 IC95% 1,25-1,98). En pacientes neonatológicos, el meta análisis de 25 estudios de brote en UCI estimó una letalidad bruta en pacientes infectados por Enterobacterias BLEE de 31% (IC95% 20,26-42,75%), aunque con gran heterogeneidad en los criterios de muertes atribuibles a cada brote en particular (26). Un meta análisis posterior de 3 estudios (675 pacientes) identificó una mortalidad mayor en bacteremias por agentes con BLEE que por otros agentes (diferencia de riesgo 16,5%; IC95% 3,9-29,1%) (19).

III. Factores de riesgo de IAAS por ARAISP.

A. SAMR y ERV

1. En población general y pacientes hospitalizados

Una revisión sistemática y meta análisis de 29 estudios con 76.913 pacientes (27) evaluó los principales factores asociados a la colonización/infección de SAMR al momento de la hospitalización. Entre los factores de riesgo se identificó el antecedente de hospitalización durante los 12 meses anteriores (OR 2,4; IC95% 1,3-4,7), residencia en hogar de larga estadía (OR 3,8; IC95% 2,3-6,3), antecedente de colonización/infección de SAMR durante los últimos 6 meses (OR 14,4; IC95% 11,0-18,9) o más de 6 meses (OR 8,0; IC95% 4,2-15,1), antecedente de IAAS por *C. difficile* anterior (OR 3,4; IC95% 2,2-5,3), colonización/infección de ERV (OR 3,1; IC95% 2,4-4,0), antecedente de infección por cualquier agente en los últimos 3 meses (OR 3,6; IC95% 2,6-5,0), así como la presencia de comorbilidades (insuficiencia cardíaca, diabetes, EPOC, insuficiencia renal, inmunosupresión no VIH). La hospitalización previa en UCI no se identificó como factor de riesgo. Una posterior revisión sistemática de 27 estudios (28) estudió los principales factores de riesgo considerados como criterios para realizar tamizaje de SAMR antes de la hospitalización. La heterogeneidad de los estudiados (población estudiada, metodología utilizada para estudiar colonización, definición de factores de riesgo) impidió realizar un meta análisis, y ninguno de los 36 distintos factores de riesgo considerados pudo asociarse consistentemente a la identificación de pacientes colonizados, siendo los antecedentes de hospitalización previa y la residencia previa en hogares de larga estadía los factores más utilizados, aunque con definiciones disímiles.

2. En grupos de riesgo específicos

- En pacientes en hemodiálisis crónica, una revisión sistemática de 10 estudios (29) identificó como factores de riesgo de colonización por SAMR el antecedente de hospitalización previa en los últimos 12 meses (5 estudios RR 1,93; IC95% 1,04-3,58), uso de catéter vascular (5 estudios RR 1,66; IC95% 1,06-2,60), enfermedad pulmonar crónica (4 estudios OR 2,16 IC95% 1,04-4,51), hipoalbuminemia (3 estudios OR 0,8 IC95% 0,68-0,95) y el antecedente de infección o colonización previa por este agente (RR 7,61 IC95% 3,43-14,98), sin identificarse asociación a diabetes, enfermedad coronaria, hipertensión o tiempo de diálisis.
- En pacientes oncológicos, un meta-análisis de 2 estudios con 227 pacientes identificó que el antecedente de hospitalización previa en los últimos 3 meses representó un factor de riesgo para la posterior colonización por ERV (RR 4,68; IC95% 1,66-13,21) (13).

B. Enterobacterias portadoras de BLEE

1. En población general y pacientes hospitalizados

Una revisión de estudios (16) identificó asociación entre colonización por estos agentes y el antecedente de viaje al extranjero (6 estudios, 1.887 individuos, RR 4,06, IC95% 1,33-12,41), sin encontrar asociación con el antecedentes de hospitalización previa (5 estudios 1.379 individuos RR 1,18 IC95% 0,78-1,81), hospitalización en los últimos 12 meses (4 estudios 1.163 individuos RR 1,28 IC95% 0,82-2,03) ni contacto con animales (5 estudios 963 sujetos RR 1,93 IC95% 0,89-2,18). Al reanalizar los resultados de los estudios incorporados en esta última revisión con análisis multivariado, la mayor asociación se identificó entre colonización y el antecedente de haber viajado al Sudeste Asiático y Pacífico Oriental, así como en aquellos estudios realizados desde el año 2010, año en que se modificó el criterio de susceptibilidad para estos antimicrobianos.

2. En grupos de riesgo específicos

- En pacientes en UCI, una revisión sistemática y meta análisis de 23 estudios, en su mayoría adultos en UCI (pero también en recién nacidos en UCI y pacientes pediátricos en UCI) (30) identificó como factores de riesgo asociados la colonización/infección de *Klebsiella* spp. BLEE la existencia de comorbilidades (OR 6,25; IC95% 2,85-13,66) así como de dispositivos invasivos (OR 2,99; IC95% 2,27-3,95). En la misma revisión, al estudiar brotes asociados a estos agentes, de 57 brotes analizados, en 23 se atribuyó reservorio al paciente, 11 a las manos del personal de salud y 4 a grifería. Una segunda revisión sistemática y meta análisis que estudió factores asociados a la colonización de pacientes adultos por Enterobacterias BLEE durante la hospitalización (17) sólo logró identificar, a partir de 3 estudios (513 pacientes), un mayor tiempo promedio de hospitalización en la UCI en pacientes que se colonizaron que en aquellos que no lo hicieron (8,94 días adicionales IC95% 1,30-16,6).
- En pacientes pediátricos, una revisión sistemática y meta análisis de 16 estudios (7.374 pacientes menores de 18 años) (18) identificó como factores de riesgo asociados a ITU por Enterobacterias BLEE a partir del meta análisis de 4 estudios (817 pacientes) la presencia de reflujo vésico-ureteral (OR 2,79; IC95% 1,39-5,558), el antecedente de ITU anterior (2,89 IC95% 1,78-4,68) (5 estudios; 1.962 casos) y el uso de antimicrobianos durante los últimos 30 días (3 estudios; OR 3,92 IC95% 1,76-8,7).
- En UCI neonatales, una revisión de 25 estudios de brote (26) identificó como los factores con mayor frecuencia asociados a brotes el número insuficiente de personal de salud en la unidad (22% de los estudios), alto consumo antimicrobiano (19%), antecedente de brote previo en la unidad (15%), bajo cumplimiento de prácticas de prevención de infecciones (15%) y sobrepoblación de la unidad (11%).
- Finalmente, en unidades o centros de paciente de larga estadía, una revisión sistemática (24) identificó que la colonización por Enterobacterias BLEE se asoció al uso de antimicrobianos durante los últimos 6 meses (OR 2,06, IC95% 1,79-2,38; 5 estudios, 6.203 pacientes), al antecedente de hospitalización durante los últimos 30 meses (OR 1,5, IC95% 1,05-2,15; 5 estudios, 3.675 pacientes), al uso de dispositivos invasivos durante los últimos 2 años (OR 2,79, IC95% 1,66-4,7; 3 estudios, 3.488 pacientes), antecedente de ITU (OR 2,66, IC95% 1,76-4,01; 4 estudios, 3.519 personas) y al uso de catéter urinario permanente (OR 2,55, IC95% 1,29-5,04; 3 estudios con 3.399 personas). El antecedente de infección o colonización anterior por una BLEE se asoció a mayor riesgo de colonización por una BLEE (OR 6,77, IC95% 1,33-34,62; 3 estudios, 5.777 personas), sin identificarse asociación al sexo ni al nivel de movilidad de la persona. Al evaluar estudios (6) que identificaron colonización por BLEE en pacientes hospitalizados provenientes de centros de larga estadía en los cuales se realizó búsqueda del agente al ingreso de la hospitalización, se identificó colonización en el 17% de ellos (IC95% 9-28%), versus un 10% (IC95% 8-12%) en el total de pacientes ingresados (independiente del origen) en los cuales se realizó la búsqueda, identificándose un mayor riesgo de colonización pacientes provenientes de estos centros (RR 2,02, IC95% 1,08-3,8).

C. *Pseudomonas aeruginosa* multiresistente y resistente a carbapenémicos

Una revisión sistemática y meta análisis de 53 estudios que evaluaron factores de riesgo asociados a colonización/infección de *P. aeruginosa* resistente a carbapenémicos (31) identificó que el factor de riesgo más identificado fue el uso de dispositivos invasivos (OR 5,11; IC95% 3,55-7,37), así como una creciente tendencia a su identificación en los estudios de brote publicados durante los últimos 10 años.

D. Enterobacterias resistentes a carbapenémicos y productoras de Carbapenemasas

Un meta análisis de 16 estudios evaluó los factores de riesgo asociados a infección por *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenémicos en 787 casos de pacientes hospitalizados (32), todos a partir de estudios publicados entre 2007 y 2016 en 8 países (Estados Unidos, China, Brasil, Italia, Colombia, Israel, Turquía y Grecia). El análisis univariado identificó asociación con prolongación de la hospitalización (OR 12,92; IC95% 6,84-19,00), hospitalización en UCI (OR 2,48; IC95% 1,90-3,23); antecedente de hospitalización previa (OR 1,85; IC95% 1,12-3,07); prolongación de hospitalización en UCI (OR 4,58; IC95% 3,67-5,49); uso de catéter venoso central (OR 2,54; IC95% 1,67-3,85); uso de ventilación mecánica invasiva (OR 2,54; IC95% 1,67-3,85); presencia de traqueostomía (OR 3,63; IC95% 1,47-9,00) y uso de nutrición parenteral (OR 2,38; IC95% 1,68-3,36). Si bien también se

identificó asociación con el ser receptor de trasplante (OR 2,01; IC95% 1,03-3,92) y el uso de corticoides (OR 1,43; IC95% 1,04-1,96), el efecto de esta asociación se perdió al realizar el análisis de sensibilidad. El evaluar el riesgo atribuible poblacional de cada uno de los factores sobre la infección, los factores más relevante fueron el uso de catéter venoso central (40,37%), la exposición a ventilación mecánica invasiva (34,56%), la presencia de traqueostomía (25,08%), el ingreso a UCI (25,03%), hospitalización previa (24,48%) y el uso de nutrición parenteral (19,12%). Una segunda revisión sistemática de 162 estudios heterogéneos (33), con predominio de estudios provenientes de Europa, Asia y Estados Unidos (89,5% de los estudios) y con *Klebsiella* spp. como agente etiológico principal (63,6% de los estudios) evaluó la presencia de resistencia a carbapenémicos y factores de riesgo asociados. Sólo el 73,4% de los estudios informó el tipo de carbapenemasas, predominado KPC (56,17% de los estudios), seguidos por NDM y OXA (13,6% cada uno). Entre los 74 estudios que informaron factores de riesgo asociados a infección o colonización por el agente los más frecuentes, considerando estudios que utilizaron análisis multivariado, fueron la presencia de enfermedad subyacente (31 estudios, rango OR 1,07-9,58), antecedente de procedimiento invasivo (20 estudios, rango OR 2,18-35,98), presencia de dispositivo invasivo excepto ventilación mecánica (17 estudios, rango OR 1,67-677,82), admisión a UCI (14 estudios, rango OR 1,13-17,4), aspectos demográficos del paciente (13 estudios, rango OR 1,03-10,53), hospitalización (12 estudios, rango OR 1,014-58,067), presencia de ventilación mecánica invasiva (10 estudios, rango OR 1,2-17,80) y la exposición a un paciente infectado o colonizado por una Enterobacteria resistente a carbapenémicos (5 estudios, rango OR 1,15-11,90). Al realizar meta análisis de 59 de estos estudios, la mayor asociación se identificó con presencia de dispositivos médicos invasivos (OR 5,09; IC95% 3,38-7,67), antecedente de procedimiento invasivo (OR 4,67; IC95% 3,59-6,07) y hospitalización en UCI (OR 4,62; IC95% 2,46-8,69). Al controlar los resultados por distintas variables, utilizando sólo los resultados de los estudios que informaron la presencia de tipo de carbapenemasa, la tendencia fue a una reducción de la fuerza de asociación con disminución de los OR entre 0 y -1,29, mientras que en estudios que no informaron producción de carbapenemasas la fuerza de estas asociaciones aumentó (en promedio aumento de OR en 2,89).

IV. El rol del uso de los antimicrobianos como factor de riesgo de infecciones por ARAISP

A. SAMR y ERV

En SAMR, un meta análisis de 76 estudios (24.230 pacientes) (34) identificó un mayor riesgo de colonización o infección de SAMR en pacientes con tratamiento antimicrobiano previo (RR 1,8; IC95% 1,7-1,9), el cual se mantuvo al analizar categorías de antimicrobianos como quinolonas (RR 3; IC95% 2,5-3,5), glicopéptidos (RR 2,9; IC95% 2,4-3,5), cefalosporinas (RR 2,2; IC95% 1,7-2,9) y otros β -lactámicos (RR, 1,9 IC95% 1,7-2,2). Al evaluar específicamente asociación con infecciones, se identificó asociación con infecciones en general (RR 1,9; IC95% 1,8-2), infecciones comunitarias (RR 1,6; IC95% 1,5-1,7) e IAAS (RR 1,7; IC95% 1,6-1,9), aunque no fue posible identificar si esta asociación se mantenía con categorías de antimicrobianos específicos. Estos resultados fueron consistentes con una revisión sistemática posterior de 29 estudios con 76.913 pacientes (27), en el cual el uso de antimicrobianos reciente se identificó como factor de riesgo de colonización por SAMR en pacientes estudiados antes de su ingreso a UCI (OR 3,3 IC95% CI 2,4-4,5).

En ERV, si bien un meta análisis de estudios en 586 pacientes (35) identificó inicialmente asociación entre uso previo de vancomicina y colonización o infección por ERV (OR 4,5; IC95% 3-6,9), al ajustar de acuerdo a prolongación de la hospitalización la asociación dejó de ser significativa (OR 1,4 IC95% 0,74-2,5). Una segunda revisión y meta-análisis de 4 estudios (13) no identificó asociación significativa al evaluar colonización por ERV y uso de antimicrobianos en los últimos 6 meses (RR 1,41; IC95% 0,89-2,23), aunque al analizar los tres estudios que evaluaron uso de vancomicina en los últimos 3 meses sí se observó una tendencia a mayor colonización (RR 1,92; IC95% 1,06-3,45). En pacientes pediátricos, el meta-análisis de 4 estudios y 347 pacientes identificó mayor riesgo de colonización por ERV en pacientes previamente expuestos a vancomicina (RR 4,34; IC95% 2,77-6,82), mientras que en 3 estudios con 237 pacientes se identificó como factor de riesgo la exposición previa a ceftazidima (RR 4,15; IC95% 2,69-6,40) (12).

B. Enterobacterias productoras de BLEE

Una revisión sistemática de 23 estudios y meta análisis (30) (en su mayoría en pacientes adultos en UCI, pero también recién nacidos en UCI y pediátricos en UCI) identificó asociación entre colonización o infección de *Klebsiella* spp. BLEE y uso previo de cefalosporinas (OR 4,65; IC95% 2,83-7,65) y fluoroquinolonas (OR 3,91; IC95% 1,83-8,34), resultados consistentes con una revisión posterior

(16) en donde, pese a que no se identificó asociación con el uso de una familia de antimicrobianos específica, se observó asociación entre el uso general de antimicrobianos durante los últimos 12 meses y el riesgo de colonización por Enterobacterias productoras de BLEE, así como con el uso en los últimos 4 meses (6 estudios, 1.528 individuos, RR 1,58 IC95% 1,16-2,16 y 5 estudios 1.297 RR 1,63 IC95% 1,19-2,24 respectivamente). Una nueva revisión y meta análisis de estudios en pacientes adultos hospitalizados en UCI (17), identificó a partir de 3 estudios con 900 pacientes, asociación entre colonización y uso de betalactámicos/inhibidores de betalactamasas o carbapenémicos durante la hospitalización en UCI (RR 1,78; IC95% 1,24-2,56 y RR, 2,13 IC95% 1,49-3,06 respectivamente). Adicionalmente, se identificó un mayor riesgo de colonización al analizar los pacientes con antecedente de tratamiento antimicrobiano en el último año (3 estudios, 749 pacientes; RR 1,65; IC95% 1,15-2,37) o de hospitalización durante los últimos 6 meses (3 estudios, 763 pacientes; RR, 1,57; IC95% 1,07-2,31), aunque no se especificó tipo, dosis ni duración de tratamiento antimicrobiano.

C. Bacilos Gram negativo resistentes a carbapenémicos y productores de carbapenemasas

En este tipo de agente los resultados también han sido heterogéneos de acuerdo al agente, mecanismo, población y antimicrobiano estudiado.

1. Bacilos Gram Negativos en general

- En pacientes adultos hospitalizados, una revisión sistemática sin meta análisis de 8 estudios (36) no identificó asociación entre uso de ertapenem y emergencia de resistencia a carbapenémicos tipo 2, existiendo, sin embargo, importante incertidumbre por la baja calidad de los estudios publicados. Una revisión posterior de 162 estudios heterogéneos en la metodología y calidad (22,8% sólo incluyeron pacientes en UCI, 63,6% sólo se focalizó en *Klebsiella* spp., sólo 73,4% con información sobre el tipo de carbapenemasas y con sesgos de publicación en estudios que evaluaron exposición a carbapenémicos, glicopéptidos y cefalosporinas), con predominio de estudios provenientes de países europeos y asiáticos (38,3% y 32,1% de los estudios respectivamente, en comparación a 19,13% de Estados Unidos, 7% de América del Sur, 1,8% de Australia y 0,6% de África) (33) identificó que, a partir de 74 estudios, entre los factores de riesgo más reportados para infección o colonización relacionados al uso de antimicrobianos, se encontraban la exposición a carbapenémicos (25 estudios, rango OR 1,83-29,17) y cefalosporinas (15 estudios, rango OR 2,24-49,56), seguidos por quinolonas, antimicrobianos en general y otros β -lactámicos (9 estudios cada uno, rangos de OR 1,18-28,90; 1,66-13,37 y 1,08-11,71 respectivamente), otros antimicrobianos (7 estudios, rango OR 1,02-33,00) y glicopéptidos finalmente (5 estudios, rango OR 2,94-43,84). Al meta analizar los datos de 43 estudios, la mayor fuerza de asociación de identificó para el uso de carbapenémicos (OR 4,71; IC95% 3,54-6,26) y cefalosporinas (OR 4,49; IC95% 2,42-8,33), sin modificación del efecto al controlar estos resultados por distintas variables. Entre todos los estudios, sólo 3 buscaron asociación entre duración del tratamiento y número de antimicrobianos utilizados con resistencia, observándose resultados heterogéneos (rangos de OR 1,04-9,80 y 1,60-12,60 respectivamente).
- En pacientes con neutropenia, una revisión sistemática con meta-análisis de 4 estudios identificó asociación entre el uso previo de carbapenémicos y la presencia de infección del torrente sanguíneo por bacilos Gram negativos resistentes a carbapenémicos (OR 4,63; IC95% 3,08-6,96) (37).

2. Agentes específicos

- En infecciones o colonizaciones por *P. aeruginosa* resistente a carbapenémicos, una revisión sistemática y meta análisis de 53 estudios (31), identificó asociación al uso previo de carbapenémicos (OR 7,09; IC95% 5,43 – 9,25) así como de otros antimicrobianos (vancomicina y quinolonas), aunque con menor fuerza de asociación.
- En *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenémicos, un meta análisis de 16 estudios (787 pacientes) heterogéneos (9 casos y controles y 7 cohortes) publicados entre 2007 y 2016 en 8 países (Estados Unidos, China, Brasil, Italia, Colombia, Israel, Turquía y Grecia) (32) identificó mediante análisis univariado asociación entre infección por este agente en pacientes hospitalizados y el uso previo de antimicrobianos (OR 3,31; IC95% 1,68-6,49), en particular carbapenémicos (OR 4,01; IC95% 2,59-6,21), aminoglicósidos (OR 2,05; IC95% 1,43-2,94), glicopéptidos (OR 2,4; IC95% 1,09-5,27), quinolonas (OR 2,28; IC95% 1,40-3,70) y penicilinas con efectos antipseudomónico (OR 2,67; IC95% 1,78-4,01). El evaluar el riesgo atribuible poblacional del uso de antimicrobiano previo con la infección se identificó que éste fue un 62,42%, mayor para el uso

MATERIAL DE CONSULTA. EL CONTENIDO DE ESTE DOCUMENTO NO CONSTITUYE UNA NORMA: ANTECEDENTES ELABORACIÓN NORMA DE CONTENCIÓN DE LA DISEMINACIÓN DE ARAISP.

de carbapenémicos respecto al de penicilinas con efectos antipseudomónico y quinolonas (34,46% versus 24,80% y 23,87% respectivamente).

V. Metodología elaboración resumen de evidencia en contención de diseminación de agentes con resistencia de importancia en salud pública (ARAIISP) en instituciones de salud.

Se realizó una búsqueda en profundidad de guías clínicas y compendios de recomendaciones basadas en evidencia entregadas en materia de prevención de contención de diseminación de resistencia antimicrobiana a diciembre de 2017 de agencias y organismos internacionales, sociedades científicas y grupos de expertos, siempre que estos consideraran explícitamente en su metodología de elaboración el uso de búsqueda de evidencia: Organización Mundial de la Salud (38), Australian Commission on Safety and Quality in Health Care (39), Centers for Disease Control and Prevention y The Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (40), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (41), Grupo de Expertos del Reino Unido (42) y The Society of Healthcare Epidemiology of America (43,44).

Considerando que muchas de las guías se encontraban dirigidas a organismos específicos y en situaciones específicas, se sistematizó un resumen de éstas indicando si se encontraban o no dirigidas a un agente o grupo de agentes específicos, así como si eran indicaciones a realizar en cualquier escenario o sólo durante brotes de IAAS (revisar Anexo).

A partir de las principales prácticas recomendadas, se observó:

1. Indicaciones en periodos endémicos y epidémicos
 - a. Indicaciones realizadas consistentemente en tres o más de las guías:
 - i. Apoyo Estructural al PCI consistente en proveer recurso humano suficiente para atención y vigilancia, insumos para higiene de manos y apoyar indicaciones de PCI local.
 - ii. Retroalimentar, a lo menos anualmente, a los equipos de salud y equipos directivos de los establecimientos, sobre la situación y tendencia en epidemiología local de “agentes multiresistentes”, así como resultados de cumplimiento de medidas adoptadas para prevenir su diseminación.
 - iii. En los laboratorios de microbiología, utilizar métodos estandarizados y seguir recomendaciones y normativas de entes nacionales en la determinación de susceptibilidad antimicrobiana de agentes vigilados regularmente y casos emergentes o especiales
 - iv. Educación personal de salud sobre mecanismo de transmisión y relevancia de cumplimiento de medidas adoptadas, con retroalimentación periódica
 - v. Implementar estrategias de educación en higiene de manos. Acompañar de programas de supervisión y retroalimentación. Prohibir uñas artificiales en brotes
 - vi. Establecer en laboratorios sistemas de comunicación inmediata de identificación de MDRO a los equipos de PCI y tratantes
 - vii. Códigos de alerta y precauciones de contacto en pacientes con antecedentes de colonización/infección previa o de haber estado hospitalizado en unidades con pacientes colonizados/infectados y tamizaje activo de estos pacientes
 - viii. Precauciones estándares + aislamiento de contacto en pacientes infectados o colonizados
 - Preferir aislamiento sala individual
 - ix. Aseo y desinfección de áreas cercanas e insumos no críticos
 - b. Indicaciones realizadas consistentemente en dos de las guías y no contraindicadas en otras:
 - i. Stewardship antimicrobiano
 - c. Indicaciones de intervenciones no identificadas en las guías o sobre las cuales no existe recomendación o sobre las cuales sólo una guía realiza recomendaciones:
 - i. Búsqueda activa de colonizado (tamizaje)
 - ii. Educación a la familia del paciente
 - iii. Uso de probióticos
2. Indicaciones específicas para periodos epidémicos
 - a. Indicaciones realizadas consistentemente en tres o más de las guías:
 - i. Estrategia de tamizaje mediante cultivos al paciente con búsqueda activa de casos
 - ii. Códigos de alerta y precauciones de contacto en pacientes con antecedentes de colonización/infección previa o de haber estado hospitalizado en unidades con pacientes colonizados/infectados y estrategia de tamizaje mediante cultivos al paciente
 - iii. Estrategia de tamizaje mediante cultivos al ambiente cercano al paciente si se sospecha rol en cadena de transmisión
 - iv. Estrategia de tamizaje mediante cultivos al personal sólo si se sospecha rol en cadena de transmisión
 - v. Precauciones estándares + aislamiento de contacto en pacientes infectados o colonizados.
 - vi. Aislamiento en habitación única de pacientes colonizados/infectados.
 - vii. Aislamiento en cohorte de fallar medidas anteriores en contención de brotes
 - viii. Aseo y desinfección de áreas cercanas e insumos no críticos y crítico
 - b. Indicaciones realizadas consistentemente en dos de las guías y no contraindicadas en otras:
 - i. Implementar estrategias de brote en situaciones de endemia que no decrecen pese a medidas adoptadas localmente, aparición de primeros casos
 - ii. Stewardship de antimicrobianos. Considerar intervenciones que limiten el uso de antimicrobianos específicos de acuerdo a la comorbilidad del paciente.
 - c. Indicaciones de intervenciones no identificadas en las guías o sobre las cuales no existe recomendación o sobre las cuales sólo una guía realiza recomendaciones:
 - i. Precauciones estándares + aislamiento de contacto en todo paciente en UCI
 - ii. Baño del paciente con jabón de clorhexidina o uso de apósitos con clorhexidina (Sólo en UCI, puede intercambiarse o combinarse con mupirocina tópica)
 - d. Indicaciones realizadas en una o más guías pero contraindicadas en otras:

MATERIAL DE CONSULTA. EL CONTENIDO DE ESTE DOCUMENTO NO CONSTITUYE UNA NORMA: ANTECEDENTES ELABORACIÓN NORMA DE CONTENCIÓN DE LA DISEMINACIÓN DE ARAISP.

- i. Utilizar estrategias rutinarias de erradicación de colonización/infección con mupirocina tópica (*S. aureus*) (una guía sólo recomienda en UCI).

Para cada una de las recomendaciones observadas, se realizó una revisión de las publicaciones disponibles en Pubmed utilizando el Medical Subject Headings (MeSH), la base de datos de The Cochrane Library y Google Academic en inglés, español e italiano, privilegiándose los siguientes tipos de publicaciones con acceso a texto completo, sin límite de tiempo:

1. Revisiones Sistemáticas con y sin meta-análisis de ensayos clínicos controlados
2. Revisiones Sistemáticas con y sin meta-análisis de estudios cuasi experimentales
3. Ensayos Clínicos Controlados

Se excluyeron: estudios cuasi experimentales aislados, estudios ecológicos, transversales, series de casos.

Cabe mencionar que la literatura revisada para cada una de las indicaciones muestra considerables limitaciones tales como:

- Pocos estudios con diseño experimental, una gran mayoría con diseño observacional y cuasi experimental con sus limitaciones metodológicas respectivas.
- Evaluación concomitante de los efectos varias intervenciones en un mismo estudio, limitando la posibilidad de extrapolar los resultados a una intervención específica.
- Insuficiente identificación de información relevante que puede actuar como variables modificadoras de efecto y variables de confusión, así como su omisión en la interpretación de resultados identificados.
- Imprecisiones en la definición de infección vs colonización, así como en la metodología utilizada en la identificación de los pacientes. Por este motivo, se suele mencionar el concepto colonizados/infectados cuando no se especifica si se trata de colonizaciones o infecciones propiamente tal.
- Imprecisiones en la definición de resistencia de los microorganismos estudiados, en particular sobre lo que es "multiresistencia", en particular en estudios anteriores al 2014.
- No identificación de contexto epidemiológico en el cual se realizó el estudio (situación endémica vs epidémica).

La clasificación de la calidad de los estudios se realizó mediante la metodología GRADE (45). Dada la variabilidad existente en los estudios citados, los resultados descritos en el análisis de la evidencia podrán incorporar resultados con especificación de los Riesgos Relativos (RR), Odds Ratio (OR), Diferencias de Riesgo (DR) y sus respectivos intervalos de confianza (IC), o descripción narrativa de sus resultados, de acuerdo a la heterogeneidad de los estudios analizados y la posibilidad de realización de meta análisis.

Tabla resumen de clasificación GRADE de la calidad de la información:

Significado	Descripción
Calidad Alta	Estudios Aleatorizados
Moderada Calidad	Estudios Clínicos con Problemas Metodológicos
Baja Calidad	Estudios Observacionales
Muy Baja Calidad	Reporte de Casos
<p>* Condiciones que pueden Bajar la calidad en la clasificación de un estudio. Se disminuye un nivel por cada condición observada en los estudios, bajando, como máximo, 3 niveles. Si la condición evaluada por sí sola se considera de gran severidad (limitación metodológica marcada), basta su sola presencia para bajar 2 niveles. Las observaciones realizadas son la existencia de:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sesgos generados en limitaciones del diseño • Evidencia "indirecta" (población, intervención, control, resultados) • Heterogeneidad o inconsistencia inexplicable en los resultados • Resultados con intervalos de confianza muy amplios • Alta probabilidad de sesgo de publicación <p>* Condiciones que pueden Aumentar la calidad en la clasificación de un estudio. Se aumenta un nivel por cada condición observada en los estudios:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Efecto dosis respuesta demostrado 	

- Todos las variables de confusión posibles debiesen disminuir el efecto observado o debiesen generar asociación en situación que el estudio no lo demuestra.
- Magnitud de asociación

A continuación se presenta la búsqueda de evidencia que realizó a partir de las principales recomendaciones de organizaciones nacionales e internacionales, a fin de respaldar la toma final de decisiones sobre qué elementos incorporar en la norma y cuáles no incorporar en la norma.

VI. Búsqueda de evidencia elementos normados

A. Atención de pacientes con uso de precauciones estándares vs atención sin uso de precauciones estándares

No se identificaron estudios.

B. Atención de pacientes con uso de precauciones estándares + precauciones de contacto vs atención sólo con precauciones estándares

Calidad de la información: Baja

1. Evidencia que sugiere o demuestra protección

SAMR y ERV: Una revisión sistemática de 30 estudios de calidad muy baja sin meta análisis (90% en unidades de cuidados intensivos y 10% en hogares de larga estadía) (46) caracterizados por mala descripción de las intervenciones realizadas, la adherencia a éstas y desenlaces observados (colonización vs infección) identificó efectividad en 12 de 16 (75%) estudios que evaluaron reducción de colonización o infección de SAMR y ERV en unidades clínicas con implementación de precauciones de contacto. Los resultados de los tres estudios de mejor calidad fueron heterogéneos, no identificándose diferencias en dos de ellos (compararon uso sólo de guantes vs guantes y delantal en colonización o infección de SAMR y ERV, con una adherencia general a la práctica que varió entre 50-80% en el personal evaluado), y efecto protector en la colonización o infección de ERV en el tercero (que comparó el uso de guantes y delantal vs uso exclusivo de guantes, pero no informó adherencia del personal a las medidas implementadas). Estos resultados fueron consistentes con una segunda revisión sistemática de 10 estudios de calidad baja y muy baja (en su mayoría antes-después) sin meta análisis (47), en donde el uso de guantes en la atención de pacientes infectados por SAMR y ERV se asoció a menor incidencia de IAAS por estos agentes. No se identificó suficiente información para comparar efectividad del uso sólo de guantes vs guantes y delantal sobre colonización o infección.

Enterobacterias BLEE: Una revisión de medidas de prevención de infecciones por Enterobacterias BLEE (48) identificó 6 estudios de calidad baja-muy baja que estudiaron esta medida, de los cuales 5 la evaluaron en conjunto a otras varias medidas simultáneas y 1 comparó el uso de cohorte de pacientes o aislamiento individual con atención con guantes y bata versus el uso rutinario de guantes, sin encontrar diferencias significativas en ambos grupos de intervención (en ninguno se restringió el movimiento de los pacientes). En 4 de los otros 5 estudios se observó reducción significativa de la incidencia de casos, mientras en el quinto un aumento de estos.

Bacilos Gram negativos resistentes a carbapenémicos y productores de carbapenemasas: Una revisión de 95 estudios de calidad baja y muy baja, sumamente heterogéneos con descripción de estrategias efectivas en el control de la diseminación de estos agentes en hospitales (33) identificó, de manera narrativa, que el uso de precauciones de contacto, descrito en el 74,7% de los estudios, correspondió a la estrategia de control más utilizadas y con mayor éxito.

2. Evidencia no concluyente o que no demuestra protección:

Una revisión sistemática de 9 estudios de calidad baja y meta análisis de 3 de ellos (49) no identificó reducción en la colonización o infección por ERV al comparar servicios clínicos en los cuales se utilizó atención de pacientes con precauciones de contacto vs unidades en las cuales sólo se utilizaron precauciones estándares (RR 1,08 IC95% 0,63–1,83) existiendo, sin embargo, omisión de información de adherencia a las medidas implementadas y diferencias en la metodología de pesquisa de pacientes. Una segunda revisión sistemática no identificó estudios de calidad moderada o alta para evaluar la efectividad del uso de guantes, delantales y mascarillas en la prevención de colonización o infección de ERV o SAMR (50). Una posterior revisión de estudios de calidad baja sin meta análisis (51) identificó resultados inconsistentes al evaluar efectividad del uso de precauciones de contacto vs precauciones estándares para prevenir colonización o infección por SAMR, existiendo un efecto pro-

ector evidente sólo al estudiar el uso de delantal y guantes durante la atención de pacientes con infección de herida operatoria o neumonía asociada a ventilación mecánica por este agente en la prevención de colonización o infección de otros pacientes.

Sobre la utilidad de precauciones de contacto en pacientes con antecedente de resultados positivos pero con cultivos actuales negativos, una revisión rápida de evidencia no identificó revisiones sistemáticas ni ensayos clínicos relevantes (52).

C. Atención de pacientes con precauciones de contacto de manera permanente en grupos de “riesgo” vs atención de pacientes con uso de precauciones de contacto sólo en presencia de cultivo positivo

Calidad de la información: Moderada

Una revisión sólo identificó un ensayo clínico controlado en conglomerado en 20 servicios de UCI médicas y quirúrgicas en 20 hospitales distintos (26.180 pacientes) (53) que comparó UCI en las cuales se atendió con guantes y delantal permanente vs atención habitual (precauciones estándares y precauciones adicionales frente a cultivos positivos de agentes seleccionados). Se observó una reducción de la tasa inicial de adquisición de SAMR y ERV en las UCI intervenidas desde 21,35 adquisiciones por 1000 días-pacientes (IC95% 17,57-25,94) a 16,91 adquisiciones por 1000 días pacientes (IC95% 14,09-20,28) en el periodo estudiado, mientras que en las UCI no intervenidas la reducción fue desde 19,02 adquisiciones por 1000 días pacientes (IC95% 14,20-25,49) a 16,29 adquisiciones por 1000 días pacientes (IC95% 13,48-19,68), no existiendo diferencias estadísticamente significativa en ambos grupos (diferencia de -1,71 adquisiciones por 1000 días personas, IC95% -6,15 a 2,73). No se observó diferencias en tasa adquisición de ERV con la intervención (diferencia adquisición 0,89 por 1000 días personas; IC95% -4,27 a 6,04) pero sí en la adquisición de SAMR (diferencia adquisición -2,98 por 100 días personas IC95% -5,58 a -0,38). Paralelamente, en el grupo intervenido se observó una reducción en el número de ingresos del personal de salud a la unidad de los pacientes (4,28 vs 5,24 ingresos por hora, diferencia -0,96; IC95% -1,71 a -0,21) y una mejor adherencia a la higiene de manos en la salida de la habitación (78,3% vs 62,9%, diferencia 15,4%; IC95% 8,99%-21,8%), sin observarse diferencia en la incidencia de eventos adversos.

D. Implementación de precauciones de contacto en habitación compartida vs implementación de precauciones contacto en habitación individual vs implementación de precauciones contacto en precauciones contacto en cohorte

Calidad de la información: Baja

1. Evidencia que sugiere o demuestra protección:

SAMR y ERV: Una revisión sistemática de 46 estudios de calidad baja-muy baja (54) identificó 32 estudios que mostraron efecto protector en el uso de distintas estrategias de aislamiento en la prevención de IAAS por SAMR (69,6% de los estudios). Entre los 6 estudios de mejor calidad (series de tiempo interrumpidas con varios puntos de medición a través de los años), los 4 que se desarrollaron durante brotes epidémicos observaron efectividad al evaluar conjuntamente distintas estrategias de implementación de aislamiento (dos utilizaron sala individual, uno aislamiento en cohorte y uno agrupación de pacientes con igual agente en una misma unidad) sobre la colonización o infección por SAMR, a diferencia de lo observado en los dos estudios restantes, realizados en situación endémica. Una segunda revisión de estudios de calidad baja sin meta análisis (55), sólo encontró dos estudios de cohorte que estudiaron efectividad de precauciones de contacto y aislamiento individual en la reducción de colonización o infecciones por ERV. El primero de ellos, si bien no midió adherencia al cumplimiento de las prácticas de precauciones de contacto, identificó una menor incidencia de colonización o infección por ERV (identificada mediante seguimiento semanal con hisopeado a colonizados e infectados y búsqueda activa en contacto de colonizados e infectados) al comparar atención con precauciones de contacto y sala individual de estos pacientes (0,75 por 10.000 días pacientes) vs sólo con precauciones de contacto (1,45 por 10.000 días paciente), suspendiéndose en ambos casos las medidas ante la presencia de 3 cultivos consecutivos negativos de los pacientes. El segundo identificó una menor incidencia de colonización o infección de ERV (0,03-0,09 por 1000 egresos) en un servicio clínico en donde se utilizó atención con precauciones de contacto (guantes, delantal, supervisión de higiene de manos) implementada en cohorte en un sector exclusivo (suspendiéndose la medida sólo después de 3 cultivos consecutivos negativos en días distintos) vs un servicio clínico similar

en que sólo se utilizaron precauciones estándares (0,2 por 1000 egresos). Si bien en este estudio tampoco se midió la adherencia al cumplimiento de las precauciones de contacto, en el servicio no intervenido se identificaron más colonizados o infectados asociados a un menor número de clones distintos (8), sugiriendo una mayor transmisión cruzada en comparación al servicio clínico intervenido, en donde se identificaron menos colonizados o infectados y un mayor número de clones distintos (17).

Bacilos Gram negativos resistentes a carbapenémicos y productores de carbapenemasas: Una revisión sistemática sin meta análisis de 6 estudios de calidad muy baja (antes-después) identificó 2 estudios que evaluaron los resultados de distintas estrategias de implementación de precauciones de contacto (sala común, agrupación de colonizados/infectados en una misma sala, habitación individual, cohorte) en la prevención de colonización o infección por bacilos Gram (-) con carbapenemasas durante situaciones de brote o hiperendemia (56). En ambos estudios la estrategia de implementación se realizó en forma secuencial y acompañada de otras intervenciones (búsqueda activa de casos, refuerzo de precauciones estándares, en particular de higiene de manos). En uno de ellos se observó reducción significativa de la incidencia de colonización o infección por *Klebsiella pneumoniae* y *Enterobacter aerogenes* resistentes a carbapenémicos al comparar la implementación mediante cohorte en colonizados o infectados, asociado a búsqueda activa en contactos de los pacientes infectados y refuerzo de supervisión de higiene de manos vs implementación en sala común asociada a tamizaje al ingreso de unidades clínicas. El segundo también observó mayor efectividad en reducir colonización o infección de *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenémicos al utilizar cohorte asociada a búsqueda activa en contactos vs implementación en sala común y sala individual asociada a tamizaje al ingreso a la unidad, sin observarse beneficios adicionales de otras medidas. Una segunda revisión de 95 estudios de calidad baja y muy baja con descripción de estrategias efectivas en el control de la diseminación de Enterobacterias resistentes a carbapenémicos en hospitales (33) identificó, de manera narrativa, el uso de habitación individual o agrupación de pacientes con el mismo agente entre las estrategias más utilizadas y exitosas (71,6% de los estudios) para prevenir nuevas infecciones o colonizaciones, siendo la cohorte de pacientes y personal de salud descrita como intervención en sólo un 33,7% de los estudios y la cohorte de dispositivos médicos y uso de dispositivos con uso individual en 22,1% de los estudios.

2. Evidencia no concluyente o que no demuestra protección:

SAMR y ERV: Dos revisiones sistemáticas de estudios de calidad baja y muy baja sin meta análisis (51,57) no identificaron suficiente evidencia para indicar diferencias en el uso de sala individual o cohorte en la implementación de precauciones de contacto vs su implementación en sala común como medida de prevención de transmisión de SAMR. Una tercera revisión sistemática de 8 estudios de calidad baja (5 en UCI, uno en un servicio de cirugía vascular, uno en una unidad de pie diabético y uno en todo un hospital) (58) evaluó la efectividad de implementar aislamiento de contacto en habitación individual (en dos de ellos se asoció cohorte de personal de enfermería). De ellos, 4 estudios (50%) identificaron efectividad de aislamiento sobre la incidencia de colonización o infección por SAMR.

Enterobacterias BLEE: Una revisión de estudios de calidad baja en la prevención de infecciones por Enterobacterias BLEE (48), identificó 4 estudios de calidad muy baja que evaluaron las cohortes de pacientes en conjunto con otras medidas de prevención de IAAS simultáneas, todos ellos durante brotes, sin existir resultados consistentes en prevención de colonizaciones o infecciones por estos agentes (sólo 2 estudios con reducción de infecciones o colonizaciones, uno por Enterobacterias BLEE sin especificar y uno por *K. pneumoniae* BLEE). El estudio de mejor calidad que comparó la cohorte con guantes y bata versus el uso rutinario de guantes no identificó diferencias significativas, si bien la cohorte no involucraba restricción de circulación de los pacientes, sino que sólo del personal de salud. La misma revisión identificó 5 estudios que evaluaron efectividad de aislamiento individual (en conjunto con otras medidas simultáneas), de los cuales sólo uno evaluó adherencia a esta medida, siendo ésta cercana al 50% con quiebres de cumplimiento cercanos al 74%. De los cinco estudios, tres (dos en brotes) encontraron reducción en infecciones o colonizaciones, uno (también en brote) observó un aumento de la incidencia de infecciones o colonizaciones por *K. pneumoniae* BLEE, *K. oxytoca* BLEE y *E. coli* BLEE y el quinto, que comparó habitación individual (sin restricción de circulación de pacientes) versus el uso rutinario de guantes, no observó diferencias significativas.

Bacilos Gram negativos resistentes a carbapenémicos y productores de carbapenemasas: Una revisión sistemática de 6 estudios de baja calidad (5 estudios antes-después en situación endémica y 1 estudio antes-después durante un brote) (59) que estudiaron efectividad de precauciones de contacto en habitación individual al momento de la identificación del agente para prevenir colonización o infección vs otras estrategias (uso generalizado de guantes, uso de guantes y delantal sin habitación individual, y aislamientos en cohorte), sólo identificó efecto significativo en un estudio que observó menor riesgo de colonización o infección por *A. baumannii* resistente en pacientes con precauciones de contacto

en habitación individual o en cohorte vs precauciones estándares en habitación común (RR 0,5; 95% CI: 0,40-0,64).

E. Sobre la duración de precauciones de contacto

Calidad de la información: Muy Baja

El tiempo durante el cual distintos ARAISP pueden permanecer colonizando pacientes asintomáticos no ha sido identificado en todos los agentes, así como tampoco se ha identificado con claridad el rol de la colonización por un ARAISP en el desarrollo posterior de una infección¹. Por lo mismo, no se identificaron estudios que comparan la efectividad de distintos criterios de decisión para retirar las precauciones de contacto (60), basándose, en la mayoría de los estudios evaluados, en uno de los siguientes dos criterios definidos por expertos:

- Mantener precauciones de contacto hasta el alta o fallecimiento del paciente colonizado/infectado.
- Mantener precauciones de contacto en el paciente colonizado/infectado hasta obtener dos cultivos negativos separados, al menos, por una semana.

F. Ambiente, aseo y desinfección de superficies

Calidad de la información: Muy Baja

1. Evidencia no concluyente o que no demuestra protección:

Una revisión sistemática identificó 3 estudios de calidad baja-muy baja en los cuales se evaluó la efectividad del aseo ambiental como medida de prevención de IAAS por Enterobacterias BLEE (48). La medida incorporaba el aseo y desinfección de la habitación posterior al alta del paciente así como otras medidas simultáneas (sin control de efecto). Mientras en dos de los estudios no se identificó reducción en la incidencia de IAAS, en el tercero, durante un brote de IAAS por *K. pneumoniae* BLEE, un programa de refuerzo de aseo ambiental de la habitación de los pacientes después de su alta sí se asoció a una reducción significativa de pacientes infectados o colonizados posteriormente. Otra revisión sistemática en Enterobacterias productoras de carbapenemasas identificó 7 estudios de calidad baja y muy baja que evaluaron también el aseo y desinfección de superficies como medida de prevención de colonización e infección por estos agentes, nuevamente en combinación a otras medidas simultáneas (no controladas) (56). Si bien en la mayoría de los estudios se observó una reducción de infecciones y colonizaciones por estos agentes, no fue posible identificar si el efecto era atribuible a esta intervención o a las otras aplicadas. Indirectamente, al evaluar el rol del ambiente en las IAAS por estos agentes, una revisión de estudios de brotes por *P. aeruginosa* estudió el rol de los sistemas de agua en los establecimientos de salud en brotes de infecciones por este agente. Si bien se identificó que la presencia de este agente en los sistemas de agua suele reportarse, concluyó que no existe evidencia consistente sobre su rol como reservorio en todos ellos (61). Una revisión de 95 estudios de calidad baja y muy baja (33) identificó un reservorio para Enterobacterias resistentes a carbapenémicos en pacientes hospitalizados distinto a los pacientes en el 28,4%. Entre estos reservorios, los más frecuentemente identificados fueron los sumideros (37,0%), las camas de los pacientes (22,2%) y los equipos de ventilación mecánica invasiva (18,5%).

Finalmente, una revisión de 32 estudios de calidad muy baja (27 de brotes) evaluó el rol de ambientes húmedos en la incidencia de infecciones o colonizaciones por Gram (-) resistentes a carbapenémicos (*Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas fluorescens*, *Pseudomonas putida*, *Acinetobacter baumannii*).

¹ A modo de ejemplo, estudios de estimación de la duración de colonización por SAMR en pacientes no tratados, a partir de meta análisis de estudios publicados (96) indicó que, de 1.804 pacientes colonizados por SAMR, el 50% se encontraría sin colonización de manera espontánea transcurridas 88 semanas y sólo un 77% tras 4 años, observándose una mayor velocidad de descolonización en pacientes ambulatorios respecto pacientes hospitalizados, así como una menor velocidad de descolonización en presencia de soluciones de continuidad de la piel, úlceras por presión y en pacientes con dependencia de las actividades de la vida diaria. El mismo estudio identificó que, de 1.936 pacientes colonizados por ERV, el 50% estaría descolonizado de manera espontánea tras 25 semanas y el 80% tras 40 semanas, sin identificarse factores que modificaran esta condición. En Enterobacterias portadoras de β lactamasa de espectro extendido y Enterobacterias resistentes a carbapenémicos, un meta análisis de 12 estudios (72) identificó que el 35,2% (IC95% 28,2-42,9%) de los pacientes colonizados por estas bacterias, permanece colonizados tras 12 meses de hospitalización de no recibir tratamiento de erradicación. Se identificó persistencia de la misma bacteria tras 12 meses en 40% (IC95% 17,7-53,8%) de los casos.

nii y varias Enterobacteriaceae) (62). En 22 de los estudios se realizaba búsqueda activa de colonización o infección en los pacientes mediante estrategias heterogéneas, y los reservorios húmedos ambientales estudiados fueron grifos de agua (18 estudios), sistemas de drenaje (17 estudios), fregaderos (16 estudios) y agua (14 estudios). Otras muestras ambientales se tomaron en 26 estudios, incluyendo dispositivos médicos, ambiente cercano al paciente, jabones líquidos y antisépticos, nutriciones enterales, superficies de recintos del personal clínico, y muestras de aire. La búsqueda de producción de carbapenemasas se realizó en 17 estudios, identificándose KPC en 5 estudios, IMP en 6, VIM en 4, NDM en 1 y GIM en 1. En 31 de los estudios se identificó transmisión cruzada entre los pacientes y el ambiente (principalmente transmisión desde un paciente hacia el reservorio), siendo *P. aeruginosa* el agente más identificado en todos los reservorios de agua (41%), mientras que *A. baumannii* se identificó predominantemente en lavamanos y Enterobacteriaceae en drenajes. En ninguno de los 6 estudios en los cuales se estudiaron las manos del personal de salud se identificó el agente. Entre los estudios de brote analizados, 9 informaron posibles brechas relacionadas a reservorios húmedos, incluyendo fregaderos mal diseñados (5 estudios); almacenamiento de material estéril o limpio del paciente en sitios cercanos a fregaderos y esclusas utilizadas para eliminar desechos clínicos (3 estudios cada una); reutilización de paños quirúrgicos no estériles y drenajes abiertos en habitaciones de cistoscopia, uso de una sola escobilla compartida para limpiar todos los fregaderos sin desinfectar entre uso, bloqueo de tuberías de aguas residuales con filtraciones en las cañerías de desagüe y falta de aseo de los desagües de las duchas (1 estudio cada una). Las medidas de intervención ambiental más frecuentes (identificadas en 25 estudios) fueron la desinfección de los reservorios húmedos, el uso de agua estéril en pacientes de alto riesgo, la prohibición del uso de fregaderos para limpiar equipos y el reemplazo de grifos, fregaderos y sistemas de drenajes contaminados. De los estudios que informaron estas medidas, pese a que en un 88% (22) se finalizó el brote, sólo en el 32% (8) se informó la eliminación del reservorio ambiental por completo. 7 de los 10 estudios que informaron seguimiento posterior, aún sin eliminar el reservorio, informaron no presentar nuevos casos por el agente antes identificado.

G. Realizar búsqueda activa de colonizados/infectados vs no realizar búsqueda activa de colonizados infectados en periodos sin brotes

Calidad de la información: Baja

1. Evidencia que sugiere o demuestra protección:

Una revisión sistemática de 16 estudios de calidad muy baja realizados en UCI adultos evaluó la efectividad del tamizaje al ingreso al servicio como medida para reducir colonización o infección por SAMR en situación endémica, por lo general asociado a otras medidas (8 estudios en combinación con precauciones de contacto una vez confirmado el hallazgo y 8 estudios en combinación con precauciones de contacto y medidas de erradicación en pacientes colonizados) (63). En 50% de los estudios se realizó tamizaje nasal y en el otro 50% nasal y otros sitios. En 13 de los 16 estudios se identificó una reducción entre 40 y 75% de los colonizados o infectados observándose, sin embargo, importantes fallas metodológicas. El único estudio que evaluó en forma aislada el efecto del tamizaje sin otras medidas asociadas no identificó diferencias significativas en la colonización o infección.

2. Evidencia no concluyente o que no demuestra protección:

SAMR y ERV: Una revisión sistemática de 30 estudios de calidad muy baja sin meta análisis (90% de los estudios en unidades de cuidados intensivos y 10% en hogares de larga estadía) (46) evaluó la efectividad de estrategias de búsqueda activa de colonizados o infectados asociada a precauciones de contacto como medida de prevención de IAAS por agentes multiresistentes. Sólo 1 entre los 7 estudios clasificados como de mejor calidad identificó una reducción del 48% en el número de pacientes colonizados o infectados por SAMR tras la implementación de búsqueda activa en pacientes clasificados de alto riesgo de colonización o infección por este agente, asociado al uso precoz de precauciones de contacto. De los 23 estudios restantes, sólo 7 evaluaron la combinación de búsqueda activa y uso de precoz de precauciones de contacto, de los cuales 5 identificaron reducción de colonización o infección por el agente. Una segunda revisión de estudios de calidad baja (64) no identificó ningún estudio que utilizara búsqueda activa o tamizaje como intervención principal en prevención de IAAS por SAMR. Solo se encontró un estudio con metodología antes después realizado en una UCI que evaluó la efectividad de incorporar progresivamente medidas de control de IAAS durante 6 años, dentro de las cuales el tamizaje y búsqueda activa de casos fue una de ellas (en combinación con control en la prescripción de antimicrobiano y la implementación de precoz de precauciones de con-

tacto en pacientes colonizados o infectados). El estudio, que presentó importantes limitaciones metodológicas, como la implementación final de medidas no programadas (aumento en la frecuencia de cultivos de tamizaje, descolonización con mupirocina tópica posterior al retiro de dispositivos invasivos y aislamiento de pacientes con antecedente de más de 10 días de hospitalización en otras áreas no incorporadas en la intervención), identificó reducción de las IAAS por SAMR desde un 8,6% a 0%. Una tercera revisión sistemática y meta análisis de 9 estudios de calidad baja-muy baja (65) con heterogeneidad metodológica y presencia concomitante de otras intervenciones (aislamiento preventivo, precauciones de contacto en habitación individual o cohorte, erradicación con mupirocina entre otras), no identificó mayor efectividad en reducir tasas de colonización o infección por SAMR al comparar tamizaje mediante test rápidos versus cultivos (4 estudios, RR 0,87 IC95% 0,61-1,24) en contextos no epidémicos (endemia 0,37 casos nuevos cada 1000 días pacientes hasta 13,89 casos nuevos 1000 días pacientes). En comparación con no utilizar tamizaje, el uso de test rápidos de tamizajes se asoció a reducción de la incidencia de bacteremias por SAMR (3 estudios RR 0,54 IC95% 0,41-0,71) pero no de infecciones de herida operatoria por SAMR (5 estudios, RR 0,69 IC95% 0,46–1,01). Finalmente, una revisión sistemática no identificó ensayos clínicos controlados que evaluaran la efectividad de estrategias de tamizaje habitual para SAMR en personal de salud (5), limitándose la información existente sólo a estudios de brotes en los cuales, debido a la persistencia del número de pacientes infectados pese a las medidas adoptadas, se sospechó la participación de personal de salud en la cadena de transmisión de la infección.

Enterobacterias BLEE: Una revisión identificó 2 estudios de calidad muy baja (48) en donde se realizó tamizaje a pacientes al ingresar a una unidad en conjunto con otras medidas de prevención de IAAS (muestras rectales en uno y no especificadas en otro), sin identificarse reducción en la incidencia de infecciones o colonizaciones por Enterobacterias BLEE en uno de ellos, mientras que en el otro sí se identificó reducción en infecciones y colonizaciones por *K. pneumoniae* BLEE.

H. Realizar búsqueda activa de colonizados/infectados vs no realizar búsqueda activa de colonizados infectados en periodos de brote o unidades o instituciones de alta endemia

1. Evidencia que demuestra o sugiere protección:

SAMR y ERV: Una revisión sistemática de estudios de calidad muy baja de medidas de prevención de IAAS por SAMR realizados entre 1994 y 2006 (64) identificó tres estudios en brotes que apoyaban la implementación de búsqueda activa y precauciones de contacto en colonizados o infectados por este agente. Una posterior revisión de literatura mediante búsqueda sistemática de estrategias de prevención de IAAS por SAMR (66) identificó en estudios de calidad moderada insuficiente información sobre la efectividad de precauciones por contacto asociado a tamizaje de pacientes en comparación con precauciones por contacto sin tamizaje. La misma búsqueda identificó resultados contradictorios al evaluar la efectividad de distintas estrategias de tamizaje (tamizaje universal vs tamizaje selectivo a grupos de riesgo) vs no tamizaje, en la prevención de colonización o infección por SAMR. Sólo identificó evidencia a partir de 9 estudios antes-después realizados en distintos escenarios (hospital en su conjunto, UCI pediátrica y servicios de cirugía) de la efectividad de una estrategia de búsqueda activa asociada a precauciones de contacto y terapia de erradicación de colonización en reducción de colonización o infección por SAMR en hospitales con condiciones de alta endemia, hallazgos consistentes con una revisión sistemática posterior de estudios de calidad baja, en donde los dos estudios de mejor calidad no identificaron efectividad de la intervención (58), y en donde se identificó que estudios que evaluaron como resultado reducción de bacteremia por el agente o de infección de herida operatoria por el agente, identificaron mejores resultados que los que informaron “incidencia de adquisición de SAMR” (8 de 9 y 3 de 5 estudios versus 3 de 8 estudios).

Enterobacterias BLEE: Una revisión sistemática de estudios de calidad baja-muy baja (55) identificó efectividad en la implementación de estrategias de búsqueda activa y precauciones estándares y de contacto en la reducción de colonización o infección por *K. pneumoniae* BLEE (+) en pacientes adultos hospitalizados en UCI durante periodos de brote, así como en la reducción de bacteremias por ERV en unidades de hematología, oncología y UCI.

Bacilos Gram negativos resistentes a carbapenémicos y productores de carbapenemasas: Una revisión sistemática sin meta análisis evaluando medidas de prevención de IAAS generadas por bacilos Gram negativo productores de carbapenemasas identificó 6 estudios de calidad muy baja (cuasi experimentales con metodología antes después) realizados en condiciones de brote o de hiperendemia de los establecimientos, uno de *Klebsiella pneumoniae* asociado a *Enterobacter aerogenes* resistentes a carbapenémicos y uno de infecciones por *Klebsiella spp*, *Enterobacter spp*, *E. coli*, *Providencia spp*, y *Proteus spp* (56). Todos los estudios evaluaron el tamizaje y búsqueda activa como una intervención más dentro de un paquete combinado de intervenciones, que incluyeron implementación de precau-

ciones de contacto en distintas modalidades así como refuerzo de precauciones estándares, en particular de higiene de manos. En tres estudios se identificó reducción de las IAAS generadas por el agente (dos de los estudios con reporte mediante vigilancia pasiva), mientras que en los tres restantes se identificó reducción en las colonizaciones o infecciones por estos agentes. En dos de los estudios se evaluó la incorporación secuencial de medidas en distintas etapas y se comparó resultado entre ellas. En uno de ellos (brote de infecciones por *Klebsiella pneumoniae* asociado a *Enterobacter aerogenes* resistentes a carbapenémicos) se observó reducción significativa de la incidencia de colonización o infección al comparar la implementación de búsqueda activa en contactos asociado a refuerzo de supervisión de higiene de manos y cohorte con precauciones de contacto en casos y colonizados vs la estrategia de tamizaje al ingreso de unidades clínicas y precauciones de contacto. El segundo también observó mayor efectividad en reducir colonizados o infectados durante un brote de *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenémicos al utilizar búsqueda activa en contactos de casos infectados asociado a cohorte con precauciones de contacto vs otras medidas, tales como búsqueda activa semanal de casos en la UCI y búsqueda activa semanal de casos mediante tamizaje en el servicio de urgencia.

2. Evidencia no concluyente o que no demuestra protección:

SAMR y ERV: Una revisión sistemática de 9 estudios de baja calidad sin meta análisis (49) sólo encontró un estudio que comparó la incidencia de IAAS por SAMR y ERV al evaluar una UCI en la que se utilizó una estrategias de tamizaje al ingreso combinada con precauciones de contacto en pacientes colonizados o infectados identificados vs otra UCI en la que sólo se utilizaron precauciones de contacto en pacientes colonizados o infectados identificados, sin diferencias entre ambas estrategias, hallazgo consistente con un ensayo clínico controlado en conglomerado posterior a esta revisión sistemática realizado en servicios de UCI adulto con alta endemia (67). Una segunda revisión sistemática de 34 estudios de calidad muy baja (sólo dos ensayos controlados) (58) identificó que en 24 de ellos (70,6%) se observó reducción en la colonización o infección por SAMR tras la implementación de tamizaje de pacientes colonizados con cultivo o PCR antes del ingreso, resultado no confirmado por los dos estudios de mejor calidad. Al comparar estudios con efectividad versus estudios sin efectividad, no se identificaron diferencias respecto al sitio desde donde se tomaba la muestra para la búsqueda activa (hisopeado nasal versus nasal asociado a otras localizaciones) ni respecto a la población estudiada (toda la población vs población clasificada de “alto riesgo”). Estudios que informaron como resultado incidencia de colonización o infección de SAMR mostraron con menor frecuencia efectividad de la intervención (3/8 estudios) que los que informaron reducción de bacteremia por SAMR (8/9 estudios) e infección de herida quirúrgica (3/5 estudios). Como conclusión de esta revisión, se sugirió un rol de la búsqueda activa en escenarios de alta endemia pese a buen cumplimiento de precauciones estándares y nunca como intervención aislada, existiendo dudas sobre la efectividad de esta estrategia en situaciones de baja prevalencia de colonización, en donde no se ha evaluado el significado de resultados negativos de este examen en pacientes de alto riesgo, en donde se ha informado importantes valores de falsos positivos.

Enterobacterias BLEE: Una revisión identificó 4 estudios de calidad muy baja (48) en donde se realizó búsqueda activa de Enterobacterias BLEE (muestras rectales en dos estudios y clínicas en uno) en pacientes durante periodos de brotes en conjunto con otras medidas de prevención de IAAS, encontrándose resultados inconsistentes. Mientras dos estudios observaron una reducción significativa en la incidencia de infecciones o colonizaciones por Enterobacterias BLEE (*K. pneumoniae* BLEE en uno, Enterobacterias BLEE sin especificar en el otro), un tercer estudio no observó ausencia de diferencias significativas y otro observó incremento significativo en el número de colonizaciones e infecciones por *K. pneumoniae* BLEE, *K. oxytoca* BLEE y *E. coli* BLEE.

I. Precauciones de contacto en habitación individual en espera de resultados de tamizaje al ingreso de los pacientes (“aislamiento preventivo) vs no implementación de tamizaje y “aislamiento preventivo”.

1. Evidencia no concluyente o que no demuestra protección:

Sobre aislamiento preventivo asociado a tamizaje en búsqueda de pacientes colonizados por SAMR al ingreso, una revisión sistemática identificó sólo 3 estudios de calidad baja-muy baja (58). Los resultados observados fueron inconsistentes, observándose una disminución en la tasa de colonización o infección de SAMR en uno, disminución de la incidencia de IAAS por SAMR en una UCI médica pero no en la quirúrgica en otro, y resultados no interpretables en el tercero. No fue posible identificar si el efecto observado era atribuible al aislamiento en particular o a las otras medidas que

se adoptaron en paralelo, requiriéndose de más estudios al respecto. Una segunda revisión evaluó esta medida en la prevención de infecciones por Enterobacterias BLEE (48), identificándose 4 estudios de calidad muy baja que evaluaron esta medida en conjunto con otras medidas de prevención de IAAS simultáneas, tres estudios realizados durante brotes, sin existir resultados consistentes en prevención de colonizaciones o infecciones por estos agentes (sólo 2 estudios con algún efecto positivo sobre reducción de infecciones o colonizaciones, uno de Enterobacterias BLEE sin especificar y uno sobre *Klebsiella pneumoniae* BLEE).

J. Periodicidad de tamizaje y búsqueda activa

1. Evidencia no concluyente o que no demuestra protección:

Una búsqueda rápida de evidencia mediante metodología sistemática sobre periodicidad de tamizaje para identificar pacientes colonizados o infectados identificó 4 estudios cuasi experimentales de calidad muy baja (68), dos de ellos en colonización o infección por SAMR, uno por tuberculosis multiresistente y uno por ERV en pacientes en hemodiálisis. Los resultados fueron heterogéneos de acuerdo al agente y situación epidemiológica en la cual se realizó el estudio, no pudiéndose obtener mayores conclusiones. Una segunda revisión rápida de evidencia no identificó revisiones sistemáticas ni ensayos clínicos controlados que evaluaran cuál es la mejor oportunidad para repetir exámenes de tamizaje una vez obtenidos resultados de tamizaje iniciales negativos (69).

K. Estrategias de tamizaje y búsqueda activa

1. Evidencia no concluyente o que no demuestra protección:

Una revisión sistemática de estudios de calidad baja y muy baja sin meta análisis evaluó distintas estrategias de tamizaje en la reducción de colonización/infección de SAMR (70). Dada la calidad y heterogeneidad de las intervenciones, no se identificó suficiente información al comparar la efectividad de: (1) tamizaje a todos los pacientes al ingresar al hospital vs ausencia de tamizaje; (2) tamizaje a todos los pacientes al ingresar al hospital vs tamizaje a grupos de riesgo al ingresar al hospital; (3) tamizaje a pacientes que ingresan a servicios clínicos de riesgo vs tamizaje a todos los pacientes que ingresan al hospital; y (4) tamizaje a todos los pacientes que ingresan a la unidad de cuidados intensivos vs ausencia de tamizaje. Al separar el análisis de acuerdo al tipo de IAAS, no se obtuvo suficiente información para evaluar la efectividad de una estrategia sobre otra en prevención de infecciones del torrente sanguíneo asociada a catéter e infecciones de herida operatoria.

L. Comparación de efectividad de métodos de tamizaje

1. Evidencia no concluyente o que no demuestra protección:

Al comparar los métodos de tamizaje, una revisión sistemática sin meta análisis que evaluó la efectividad de distintos métodos de diagnóstico rápido de colonización o infección de SAMR en pacientes hospitalizados en 11 estudios de calidad muy baja (71) sólo identificó diferencias en mayor número de días con aislamiento innecesario y tiempos de información de resultados al comparar diagnósticos con cultivos en agar vs diagnósticos con PCR, identificándose menores tiempos de respuesta al utilizar PCR como tamizaje versus el uso de cultivos (0,67 a 1,5 días versus 1 a 5,2 días respectivamente) (58). La revisión sistemática de Köck (58), al comparar estudios con efectividad versus estudios sin efectividad en la reducción de colonización o infección por SAMR, no identificó diferencias respecto al sitio de toma de muestra para el tamizaje (hisopeado nasal versus nasal asociado a otras localizaciones) ni respecto a la población estudiada (toda la población vs población clasificada de “alto riesgo”). Por otra parte, en una revisión sistemática de estudios de tamizaje y tratamiento de erradicación de Enterobacterias resistentes a carbapenémicos (72), la sensibilidad de los resultados varió de acuerdo al número de cultivos negativos requeridos para definir erradicación (mayor colonización al requerir más cultivos), así como al método utilizado para el tamizaje (sensibilidad hisopeado perirectal 80% para *Escherichia coli* y 67% para *Klebsiella pneumoniae*, sensibilidad hisopeado perirectal combinado a hisopeado inguinal cercana al 100%, con 45%-88% colonizados/infectados con cultivos negativos). La revisión sistemática y meta análisis de Tacconelli (65) identificó una sensibilidad de los test rápidos (moleculares) en comparación a los cultivos de 87,7% (IC95% 83,4–91,9) y la especificidad de 98,1% (IC95% 94,5%–100%), y los tiempos de notificación estudiados a partir de

4 estudios fueron de menos de 24 horas para los test moleculares vs 2-4 jornadas laborales para los cultivos.

M. Erradicación de colonización nasal por SAMR y su rol en la prevención de infecciones

Calidad de la información: Moderada

1. Evidencia que demuestra o sugiere protección:

Una revisión sistemática y meta análisis (73) estudió distintas estrategias sobre prevención de infección de herida operatoria en pacientes con colonización nasal antes de cirugías ortopédicas y cardiocirugía existiendo sin embargo, una importante heterogeneidad y calidad de los estudios evaluados. El meta análisis de 7 estudios de calidad baja que combinaron el uso de Glicopéptidos como profilaxis antimicrobiana preoperatoria y erradicación nasal con mupirocina identificó efecto protector en la incidencia de infecciones en cirugía traumatológica por SAMR (RR 0,27 IC95% 0,14-0,53), sin poder observar información en cardiocirugía. El meta análisis de 17 estudios de calidad baja que evaluaron efectividad de uso de erradicación de colonización nasal (12 cuasi experimentales y 5 ensayos controlados) identificó efecto protector sobre infecciones por SAMR en cirugías traumatológicas (RR 0,16 IC95% 0,09-0,28) pero no en cardiocirugía (RR 0,69 IC95% 0,36-1,31), sin poder evaluar este efecto por separado sólo en los ensayos clínicos controlados. Sin bien tanto la estrategia de erradicación nasal asociada a tamizaje previo como la estrategia de erradicación no asociadas a tamizaje previo se mostraron efectivas en reducir infecciones de herida operatoria por *S. aureus*, no se describió el efecto sobre infecciones por SAMR ni la efectividad comparativa de una estrategia sobre la otra.

Una revisión sistemática posterior de estudios de calidad baja evaluó efectividad del uso de estrategias de erradicación de *S. aureus* en pacientes colonizados (74). El meta análisis de 6 estudios identificó efectividad de tratamiento con mupirocina por 7 días en la erradicación del agente (tanto sensible como resistente) vs placebo, con RR de falla de tratamiento de 0,10 (0,07-0,14) tras control en 7 días, efecto que se redujo al reevaluar los pacientes después de 14 días (RR de falla de tratamiento 0,40 IC95% 0,34-0,48). Respecto al sitio de búsqueda, los estudios que aplicaron la estrategia realizando la búsqueda con cultivos nasales identificaron mayor efectividad que los estudios en los cuales se realizó búsqueda del agente en otros lugares (RR de falla de tratamiento 0,38, IC95% 0,32-0,45 versus 0,60, IC95% 0,49-0,74 respectivamente). Se identificó desarrollo de resistencia a mupirocina en 3 de los estudios y 3 estudios informaron reacciones adversas asociadas al uso de este fármaco, ninguno forzó la detención del tratamiento. Al comparar erradicación con mupirocina vs bacitracina, el riesgo de fallo de esta última fue mayor (RR 1,88 IC95% 0,57-6,15) y no se pudo evaluar la efectividad versus otros fármacos tópicos. Al evaluar descolonización con fármacos sistémicos vs placebo el riesgo de fallo fue RR 0,57 (IC95% 0,38-0,85) y no se vio afectado por la metodología de búsqueda de colonización (sólo nasal vs nasal combinada a búsqueda en otros sitios), y se observó desarrollo de resistencia a los fármacos utilizados en 5 de los estudios. Dos estudios informaron reacciones adversas a los medicamentos utilizados y obligaron a suspenderlo en 4 pacientes.

En otros grupos de pacientes específicos, una revisión sistemática de 7 estudios de calidad muy baja de pacientes en hemodiálisis (1150 pacientes) (75) con heterogeneidad de intervención de erradicación (la más utilizada fue mupirocina tópica 3 veces al día por 5 días, asociado a baño diario con apósito con clorhexidina), también identificó efectividad de la intervención sobre la colonización versus placebo (RR de falla de tratamiento 0,88 IC95% 0,75-0,95). Ninguno de los estudios identificó impacto de la intervención en el riesgo de infecciones, a diferencia de una revisión sistemática de 8 estudios de calidad moderada (76), en donde se identificó efecto protector en el uso de mupirocina nasal en colonizados sobre la prevención de IAAS por *S. aureus* en particular en pacientes quirúrgicos, aunque no se evaluó el efecto específico sobre infecciones por SAMR.

Una revisión sistemática de 35 estudios de calidad baja (11 ensayos controlados) (58) evaluó la erradicación del agente en pacientes colonizados, en su mayoría con mupirocina tópica sola (11 estudios) o en combinación con clorhexidina (16 estudios), triclosán (3 estudios), mupirocina tópica extra nasal (2 estudios), descontaminación selectiva del tubo digestivo o povidona yodada o antimicrobianos sistémicos (1 estudio cada uno). Al analizar los 11 estudios de mejor calidad, 7 identificaron reducción de incidencia de infecciones profundas de herida quirúrgica por SAMR, infecciones generales por SAMR, incidencia general de IAAS por cualquier agente, neumonías por Gram positivos e infección de sitio de salida por *S. aureus* en general. De los 24 estudios restantes, 19 mostraron resultados "favorables". Respecto al escenario, el 77,8% de los 18 estudios realizados en servicios quirúrgicos que evaluaron la erradicación como estrategia identificaron efectividad de la intervención, mientras que ésta se identificó en sólo el 40% de los 10 estudios realizados en servicios no quirúrgicos. En

UCI, 6 de 7 estudios identificaron reducción de incidencia de neumonía asociada a ventilación mecánica y de IAAS en general y por *S. aureus*, así como de bacteremias por SAMR. Los resultados de los 28 estudios no realizados en UCI fueron más inconsistentes, en 2 se observó reducción de incidencia de infecciones periestomales por SAMR, en 7 se observó reducción de la incidencia de infecciones de herida quirúrgica por SAMR en servicios de cirugía, en 2 se observó disminución de la incidencia de infecciones por SAMR en servicios de traumatología y cirugía gastrointestinal, y en 3 la incidencia de infección de herida quirúrgica en general. Sólo 4 estudios de calidad baja evaluaron la intervención sobre SAMR y *S. aureus* sensible en forma comparativa, observándose en todos ellos reducción en la incidencia de IAAS por SAMR pero no por *S. aureus* sensible, contrario a lo observado en estudios de mejor calidad, en donde sí se documentó la efectividad.

VII. Búsqueda de evidencia de elementos no normados

A. Tutelaje (stewardship) en uso de antimicrobianos vs no tutelaje de uso de antimicrobianos en pacientes hospitalizados (en general)

Calidad de información: baja

1. Evidencia que demuestra o sugiere protección:

Una revisión sistemática de 26 estudios de calidad baja-muy baja (metodología antes-después) (77) evaluó los distintos efectos de algunas de las siguientes 7 intervenciones (o combinaciones de éstas) de tutelaje antimicrobiano en pacientes hospitalizados: 1) restricción de antimicrobianos específicos con solicitud de aprobación previa a uso y restricción en el número de días de uso de acuerdo a un protocolo, con retroalimentación directa a prescriptores tras dos aprobaciones; 2) elaboración de guía clínica sobre tratamiento de infecciones específicas (neumonía) y entrenamiento al personal en su uso, eliminando el uso de antimicrobianos específicos como primera opción (carbapenémicos); 3) uso obligatorio de formulario de prescripción con retroalimentación y discusión de la terapia junto a la cama del paciente; 4) elaboración e implementación de un protocolo local de antibioterapia de acuerdo a diagnóstico local de sensibilidad antimicrobiana y selección de antimicrobianos de uso restringido previa autorización; 5) autorización de antimicrobianos mediante visitas diarias a UCI e interconsultas telefónicas de un profesional con entrenamiento en el tratamiento de enfermedades infecciosas; 6) estrategia combinada de educación y retroalimentación junto a la cama del paciente con uso de formularios para prescripción de terapia endovenosa y uso de apoyo computacional para seguimiento de la terapia; 7) combinación de revisión telefónica de indicaciones de terapia antimicrobiana con restricción de prolongación de terapia endovenosa a máximo 14 días y posterior solicitud de autorización, educación y retroalimentación telefónica y difusión de folletos con información. Sólo 7 de los estudios, con heterogeneidad tanto en el diseño de las intervenciones (dos con “intervención 1”, uno con intervención “2”, uno con “intervención 3”, uno con “intervención 4” y dos con “intervención 5”), como en el contexto en el cual se llevaron a cabo (dos estudios sólo en UCI y cinco en hospitales universitarios) y el periodo seguimiento (cuatro estudios tras un año de intervención y tres estudios tras dos años de distintas intervenciones), evaluaron el efecto sobre prevalencia de IAAS por agentes resistentes, observándose los siguientes resultados:

- reducción de la prevalencia de IAAS por SAMR: DR no ajustada -0,017, IC95% -0,029 a -0,005 (6 estudios: dos con “intervención 1”, uno con intervención “2”, uno con “intervención 3”, uno con “intervención 4” y uno con “intervención 5”);
- reducción de las IAAS por *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenémicos: DR no ajustada -0,079, IC95% -0,114 a -0,04 (5 estudios: dos con “intervención 1”, uno con intervención “2”, uno con “intervención 3” y uno con “intervención 5”);
- reducción de las IAAS por *Klebsiella* spp. BLEE: DR no ajustada -0,104, IC95% -0,153 a -0,055 (5 estudios: uno con “intervención 1”, uno con intervención “2”, uno con “intervención 3”, uno con “intervención 4” y uno con “intervención 5”).

2. Evidencia no concluyente o que no demuestra protección:

Una revisión sistemática de 13 estudios de calidad muy baja (antes después) evaluó la efectividad de intervenciones sobre prescripción de vancomicina y colonización o infección por ERV (78). Se observó alta heterogeneidad tanto del contexto de intervención (ocho estudios durante periodos de epidemia, dos durante brotes, uno en ambas situaciones, uno en un hospital pediátrico frente a la aparición de los primeros casos y uno sin contexto especificado), servicios intervenidos (seis estudios involucraron todo el hospital, uno específicamente un servicio de hemato-oncología, dos en oncología, tres en UCI y uno en unidades de pacientes de “alto riesgo”), intervención (seis estudios evaluaron sólo esfuerzos en reducción de uso de vancomicina; cinco evaluaron esfuerzos de reducción de

uso de vancomicina asociados a medidas de control de IAAS, y los dos restantes agregaron estrategias de reducción de uso de otros antimicrobianos), duración de la intervención y metodología utilizada para identificar colonizados o infectados. Del total de estudios, siete (53,8% de los estudios) identificaron reducciones significativas (entre 46% y 82,5%), en prevalencia/incidencia de colonización o infección por ERV, cinco (38,5% de los estudios) no identificaron diferencias y un estudio (7,7%) observó un incremento significativo. Al analizar los resultados de acuerdo a distintas condiciones de ajuste, se observó mayor efectividad en reducir colonización o infección en los estudios con intervenciones focalizadas en servicios específicos respecto aquellos que evaluaron intervenciones en todo el hospital (Fisher $p = 0,029$), así como una tendencia no estadísticamente significativa a observar mejores resultados en los estudios que no incorporaron la restricción al uso de vancomicina como única intervención respecto a los que sí lo hicieron, y en estudios que se propusieron como objetivo controlar un brote respecto aquellos que se propusieron controlar su endemia.

Una segunda revisión de 16 estudios de baja calidad evaluó la efectividad de intervenciones orientadas a mejorar la prescripción antimicrobiana en pacientes hospitalizados y su efecto sobre infección o colonización por agentes resistentes (79). Las principales intervenciones se catalogaron como a) persuasivas (distribución de materiales educativos con sesiones educativas y elaboración local de consensos; visitas clínicas educativas; opiniones de líderes locales; recordatorios verbales, en papel o computacional; supervisión y retroalimentación directa a prescriptores) y b) restrictivas (reporte selectivo de susceptibilidad por laboratorio; restricción de prescripciones y recetas; autorización de prescripción por especialista; búsqueda de alternativas terapéuticas; órdenes de detención automática de antimicrobianos; y políticas locales de uso de antimicrobianos tales como rotación, uso cíclico y entrecruzamiento). Los resultados se analizaron:

- De acuerdo al tipo de agente y resistencia: en 9 de los estudios, todos con diseño heterogéneo (siete series de tiempo interrumpidas, un ensayo clínico controlado y un ensayo clínico por conglomerado) se evaluó efectividad sobre colonizaciones o infecciones por bacilos Gram (-) resistentes, observándose resultados inconsistentes (6 identificaron reducción de colonización o infección, de los cuales uno fue un ensayo clínico controlado, 2 no encontraron variaciones significativas y un ensayo clínico por conglomerado identificó un aumento de la colonización o infección), ninguno con información sobre el efecto sobre la conducta de prescripción, por lo que no se pudo atribuir el resultado observado a la intervención utilizada. En los 7 estudios restantes (seis series de tiempo interrumpidas y un estudio antes después) se estudió efectividad de intervenciones orientadas a mejorar la prescripción de antimicrobianos y sus resultados sobre colonización o infección por SAMR y ERV. De ellos, sólo dos identificaron resultados consistentes entre reducción en el uso de antimicrobianos y reducción de IAAS por agentes resistentes: uno con reducción en el uso de levofloxacino en un 50% asociada a un 21% de reducción de infecciones por SAMR y el otro con reducción entre 35-37% en el uso de vancomicina y de 13,2% de infecciones de ERV.
- De acuerdo a la duración de la intervención y momento de la evaluación: a los 6 meses de seguimiento, las intervenciones restrictivas presentaron un resultado significativamente mejor que las persuasivas (diferencia efecto estrategias restrictivas-persuasivas en 9 estudios de +53,0%, IC95% +30,6 - +75,4%), pero esta diferencia desapareció a los 12 meses (diferencia efecto estrategias restrictivas-persuasivas en 8 estudios de +16,2% IC95% -21,9% - +54,4%) y comenzó a favorecer no significativamente a las persuasivas a los 24 meses (diferencia efecto estrategias restrictivas-persuasivas en 3 estudios de -0,7% IC95% -49,1 - +47,8%), sin poder correlacionarse estos efectos a cambios en la prescripción de antimicrobianos. No se identificaron estudios que compararan la efectividad de ambas estrategias y dos estudios que evaluaron efectividad de estrategias restrictivas combinadas con implementación posterior de estrategias persuasivas no observaron mejores resultados.

Una revisión posterior que añadió 35 estudios adicionales de calidad heterogénea a la anterior revisión sistemática (80) (nueve ensayos clínicos controlados aleatorizados, incluidos conglomerados, 4 ensayos clínicos controlados, 2 estudios antes después y 20 series de tiempo interrumpida) no modificó las conclusiones observadas respecto resistencia antimicrobiana, al igual que lo concluido en una cuarta revisión sistemática de 146 estudios de calidad baja-muy baja (81), en donde sólo se identificó un ensayo clínico controlado (uso de criterios para suspensión de tratamiento antimicrobiano empírico) que evaluó la resistencia antimicrobiana y obtuvo resultados favorables, mientras que entre los 26 estudios no experimentales (la mayoría con uso de tratamientos antimicrobianos de acceso restrin-

gido), si bien la mayoría informó una reducción general en el uso de los antimicrobianos, se observaron resultados inconsistentes sobre incidencia de resistencia tanto para los antimicrobianos restringidos como para los no restringidos.

Finalmente, la revisión de 95 estudios de calidad baja y muy baja sobre estrategias efectivas en el control de la diseminación de Enterobacterias resistentes a carbapenémicos en hospitales (33), identificó que sólo en 17,9% de los estudios se reportó efectividad de este tipo de intervención.

B. Tutelaje (stewardship) en uso de antimicrobianos vs no tutelaje de uso de antimicrobianos en pacientes en UCI

Calidad de información: baja

1. Evidencia no concluyente o que no demuestra protección:

Una revisión sistemática de 24 estudios de calidad muy baja (3 ensayos clínicos controlados, 3 series tiempo interrumpida y 18 estudios antes-después) evaluó la efectividad de distintas intervenciones sobre el uso de antimicrobianos en pacientes en UCI (82). Cinco estudios que evaluaron estrategias de restricción de uso de antimicrobianos específicos y uno que evaluó pre aprobación de antimicrobianos identificaron consistentemente una reducción en el uso de los fármacos seleccionados, pero un efecto de rebote en otras familias de antimicrobianos (con aumentos de consumo entre 200-300%), a diferencia de 8 estudios que evaluaron como estrategia la incorporación de consultores para la prescripción o el apoyo computacional, en donde no se observó este efecto rebote. Según si se midieron los resultados como colonizaciones o infecciones o sólo como infecciones los resultados fueron los siguientes:

- 13 estudios estudiaron el efecto sobre colonización o infección por distintos agentes resistentes. De acuerdo a los tipos de intervención implementadas se identificaron los siguientes resultados:
 - Intervenciones restrictivas (7 estudios, 10 estrategias): (a) 3 estudios sobre el uso de ciprofloxacino, 2 observaron reducción de colonizaciones o infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a ciprofloxacino tras 18 meses de intervención (uno de ellos, adicionalmente, por *Acinetobacter baumannii* y *Klebsiella pneumoniae* resistente a ciprofloxacino), si bien no se especificó la metodología utilizada para evaluar dicho efecto. El tercer estudio no observó efectos en colonizaciones o infecciones por Enterobacterias resistentes a ciprofloxacino tras 6 meses de intervención. (b) 4 estudios en el uso de ceftazidima, todos identificando reducción de colonizaciones o infecciones por *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *Escherichia coli* y *Klebsiella sp.* resistentes a ceftazidima, así como de *Klebsiella pneumoniae* con β lactamasa de espectro extendido (un estudio, adicionalmente, implementó restricción en el uso de ceftriaxona y cefotaxima, observándose reducción en la resistencia a estos antimicrobianos en *E. coli* y *Klebsiella sp.*). (c) 3 estudios sobre el uso de cefepime, describiéndose reducción en colonizaciones o infecciones por *E. coli*, *Klebsiella sp.* y otros bacilos Gram (-) resistentes.
 - Intervenciones con reevaluación periódica sistematizada de esquemas terapéuticos (3 estudios): (a) un estudio de dos años de duración que incorporó reevaluación estricta cada 3 días, observó reducción de colonizaciones o infecciones por *Klebsiella* con β -lactamasa de espectro extendido y *Pseudomonas* resistente a carbapenémicos; (b) el segundo estudio incorporó la revisión a los 3-7-10 días de tratamiento durante 3 años, observando reducción en colonizaciones o infecciones por SAMR y Enterobacterias resistentes a ceftriaxona, sin efecto sobre *P. aeruginosa* resistente a ceftazidima ni Enterobacterias con β -lactamasa de espectro extendido; (c) el tercer estudio utilizó una estrategia de reevaluación cada 14 días del esquema terapéutico durante 10 meses, observando una disminución en las colonizaciones o infecciones por *P. aeruginosa*, *A. baumannii* y *K. pneumoniae* resistente a ceftazidima, *A. baumannii* y *K. pneumoniae* resistentes a imipenem y *P. aeruginosa* resistente a ciprofloxacino.
 - Intervenciones con implementación de protocolos y ayudas computacionales (3 estudios): (a) un estudio que evaluó el apoyo de un programa computacional en la toma de decisión de terapia antimicrobiana durante 7 años identificó reducción de casos de colonizaciones o infecciones por *Pseudomonas* y Enterobacterias resistentes a aminoglicósidos, carbapenémicos o quinolonas; (b) el segundo estudio que evaluó implementación de protocolos de de-escalamiento de terapia antimicrobiana en pacientes con neumonía asociada a ventilación mecánica identificó menor riesgo de sobreinfección por agentes resistentes y (c) el tercer estudio que evaluó los efectos de implementar un protocolo con regulación del uso de monodosis de cefuroximo como profilaxis en pacientes con colonización de sus drenajes derivativos ventriculares externos no

identificó variaciones en la sensibilidad antimicrobiana de las cepas de *E. coli* identificadas en infecciones posteriores.

- Los 9 estudios que evaluaron como resultado incidencia de IAAS por agentes resistentes no identificaron diferencias significativas entre los grupos con o sin intervención, y entre los estudios que utilizaron restricción en el uso de ceftazidima se reportó aumento de colonizaciones o infecciones por *K. pneumoniae* productoras de penicilinasas, así como de *A. baumannii*, *P. aeruginosa* y *K. pneumoniae* resistentes a carbapenémicos y *K. pneumoniae* resistente a piperacilina/tazobactam y cefepime en los estudios que restringieron el uso de ceftazidima y quinolonas.

Una posterior revisión sistemática de 43 estudios de calidad baja (83) también identificó importante heterogeneidad en las intervenciones utilizadas (9 estudios con diseños protocolizados de intervención, de los cuales 8 se basaron en uso de procalcitonina como indicador de tratamiento y 34 no protocolizadas, entre los cuales sólo 1 ensayo clínico), número de intervenciones utilizadas (85% consistió en intervenciones únicas), grupos controles y duración de seguimiento (sólo 29% tuvo más de un año de seguimiento), así como en los resultados evaluados (consumo antimicrobiano en el 82%, días de hospitalización en el 19,56%, mortalidad en el 15,44%, resistencia antimicrobiana en el 14,41% y costos por antimicrobianos en el 11,32%), siendo al menos uno de estos favorable en 29 de los estudios. Entre los estudios que evaluaron resistencia antimicrobiana como resultado se observaron 10 estudios con reducción de resistencia o aumento de susceptibilidad antimicrobiana (2 informaron reducción en el total de cepas resistentes identificadas, 2 reducción de resistencia antimicrobiana en muestras de *Pseudomona aeruginosa*, 1 disminución de cepas resistentes de Pseudomonas, Klebsiella y Acinetobacter, 1 aumento de susceptibilidad a imipenem de Pseudomonas, Acinetobacter y Enterobacter, y gentamicina para Pseudomonas y Enterobacter, 1 reducción de cepas de Pseudomonas, Acinetobacter y Enterobacter multiresistentes, 1 reducción de resistencia a ceftazidima y tazocin, 1 aumento sensibilidad a carbapenémicos en Pseudomonas y Klebsiella y 1 reducción en las tasas de colonización e infección por *A. baumannii* extrarresistente) y 5 estudios con resultados neutros o adversos (1 estudio sin cambios en los patrones de resistencia antimicrobiana, 1 con reducción de resistencia a tazocin e imipenem e incremento en la resistencia a penicilina, 2 con aumento de las cepas de Klebsiella y Acinetobacter resistentes y 1 con aumento de la resistencia a ciprofloxacino, cefepime y tazocin). Debido a las limitaciones presentadas, no se pudo identificar si los resultados favorables observados en resistencia antimicrobiana fueron atribuibles a las intervenciones de tutelaje antimicrobiano o a otras intervenciones implementadas simultáneamente.

C. Tutelaje (stewardship) en uso de antimicrobianos vs no tutelaje de uso de antimicrobianos en pacientes pediátricos hospitalizados

Calidad de información: baja

1. Evidencia no concluyente o que no demuestra protección:

Una revisión sistemática de 17 estudios sólo identificó 2 estudios que reportaron resultados respecto efectividad de estrategias protocolizadas de tutelaje sobre colonizaciones o infecciones por agentes resistentes (84). Ambos estudios, uno no experimental y uno con metodología antes-después, fueron realizados en la misma institución y evaluaron como intervención la incorporación de un químico farmacéutico con entrenamiento en enfermedades infecciosas a tiempo completo junto a un médico con entrenamiento en tratamiento de enfermedades infecciosas a cargo del tutelaje. El primer estudio se focalizó en el uso de vancomicina e identificó una reducción de un 33% en el número de dosis diarias-paciente utilizadas durante 3 años, mientras que el segundo estudio amplió el programa a otros antimicrobianos, observando una reducción de un 38% en el uso de antimicrobianos durante los primeros 3 años de intervención en comparación al periodo pre intervención. El primer estudio identificó una reducción de la incidencia de colonizaciones o infecciones por ERV de 10 pacientes/año a 2 pacientes/año tras los primeros 2 años de intervención, sin observar resultados sobre la incidencia de colonizaciones o infecciones por Gram negativos resistentes. Adicionalmente, la revisión identificó dos estudios desarrollados en UCI que incorporaron estrategias no protocolizadas: (a) un estudio antes-después que evaluó el efecto de una política de restricción en el uso de ceftazidima que si bien identificó una reducción de un 96% en el uso de este antimicrobiano durante 12 meses, presentó un incremento de la incidencia de colonizaciones o infecciones por Gram negativos resistentes a ceftazidima; y (b) un estudio que comparó la incidencia de colonizaciones o infecciones por Gram negativos resistentes en un grupo de pacientes que ingresó a un sector de una UCI en donde se utilizó una estrategia de rotación mensual en los esquemas de antimicrobianos empíricos para tratar agentes

Gram (-) (gentamicina, piperacilina-tazobactam, ceftazidima) con otro sector en donde no se implementó esta intervención, sin identificarse diferencias en ambos grupos. Una segunda revisión sistemática de 9 estudios, si bien encontró resultados más consistentes sobre disminución en el uso y consumo de los antimicrobianos, tampoco identificó resultados sobre infecciones o colonizaciones por ARAISP u otros agentes resistentes (85).

D. Tutelaje (stewardship) en uso de antimicrobianos vs no tutelaje de uso de antimicrobianos en pacientes ambulatorios.

Sólo se encontró una revisión sistemática de 50 estudios de calidad baja (86) en donde no se identificaron intervenciones que evaluaran resultados sobre incidencia de colonizaciones o infecciones por agentes resistentes.

E. Descontaminación selectiva del tubo digestivo o uso de probióticos vs no descontaminación selectiva del tubo digestivo o uso de probióticos en pacientes hospitalizados

Calidad de información: baja

1. Evidencia no concluyente o que no demuestra protección:

Una revisión sistemática de 6 estudios de calidad moderada (5 ensayos clínicos y una cohorte) (87) evaluó el efecto adicional en condiciones endémicas de 5 intervenciones asociadas al cumplimiento de precauciones estándares en la prevención de infecciones por bacilos Gram negativos resistentes en pacientes en UCI sometidos a ventilación mecánica: 1) succión cerrada en tubo endotraqueal en pacientes con ventilación mecánica; 2) uso de antibioterapia empírica para cubrir neumonía asociada a ventilación mecánica de inicio tardío; 3) descontaminación selectiva del tubo digestivo; 4) administración de probióticos; 5) introducción de esquemas cíclicos de antimicrobianos en tratamiento de infecciones por bacilos Gram negativos. Pese a que el uso conjunto de estas medidas se asoció a una menor colonización en muestras de expectoración, hisopado rectal y urocultivo en comparación a su no utilización (OR 0,71 IC95% 0,58-0,88), no se observó una reducción en el riesgo de neumonía asociada a ventilación mecánica, infección del torrente sanguíneo, ni infección urinaria (OR 1,18 IC95% 0,76-1,85). Al evaluar el efecto de cada medida por separado, sólo el uso de descontaminación selectiva del tubo digestivo y de probióticos se asoció a menor colonización por *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* y *Enterobacteriaceae* multiresistente, sin identificarse que una intervención fuera superior a la otra. Sin embargo, sus efectos sobre la incidencia en las IAAS antes mencionadas fueron contradictorios y no significativos.

Una segunda revisión sistemática de 64 estudios evaluó el efecto de la terapia de descolonización selectiva, identificándose 35 de calidad baja que estudiaron el efecto de estrategias de descontaminación selectiva del tubo digestivo (antimicrobiano oral no absorbible + antimicrobiano tópico) y oro faringe (antimicrobiano tópico) sobre colonizaciones o infecciones por agentes con resistencia antimicrobiana en pacientes hospitalizados en UCI (88). Se observaron múltiples limitaciones en la interpretación de los estudios y sus resultados por la presencia de otras intervenciones simultáneas no controladas, desconocimiento de niveles de endemia antes de las intervenciones e imposibilidad de aislar la intervención sólo en un grupo de pacientes por la cercanía del otro grupo. Los esquemas más utilizados fueron la combinación de polimixina B, tobramicina y anfotericina B, así como el de polimixina B asociado a un aminoglicósido (asociado, en ambos esquemas, al uso de una cefalosporina de tercera generación en más del 60% de los casos). El resultado de los meta análisis varió de acuerdo a los microorganismos, no observándose diferencias en colonizaciones o infecciones por SAMR (9 estudios, OR 1,46 IC95% 0,90-2,37), ERV (5 estudios, OR 0,63 IC95% 0,39-1,02), bacilos Gram negativos resistentes a aminoglicósidos (9 estudios, OR 0,73 IC95% 0,51-1,05), bacilos Gram negativos resistentes a quinolonas (3 estudios, OR 0,58 IC95% 0,46-0,72), *Pseudomonas spp* y otros bacilos Gram negativos resistentes a carbapenémicos (OR 0,29 IC95% CI 0,05-1,75). Por el contrario, se observó menor prevalencia de colonizaciones o infecciones por bacilos Gram negativos resistentes a polimixina E y B (6 estudios, OR 0,58 IC95% 0,46-0,72) y bacilos Gram negativos resistentes a cefalosporinas de tercera generación (4 estudios, OR 0,33 IC95% 0,20-0,52). Al repetir el análisis utilizando sólo los estudios de calidad moderada se obtuvieron resultados similares, y no se logró suficiente información para evaluar el efecto sobre el consumo de antimicrobianos en ambos grupos, o sobre las colonizaciones o infecciones por microorganismos resistentes como conjunto.

Finalmente, una revisión sistemática y meta análisis de dos estudios de calidad alta (uno de Enterobacterias BLEE y uno de Enterobacterias resistentes a carbapenémicos) identificó menor riesgo de

colonización en pacientes tratados con terapia de descolonización (RR 0,42 IC95% 0,25-0,65), el cual dejó de ser significativo después de 30 días de seguimiento (RR 0,72 IC95% 0,48– 1,05) (72).

F. Baño y aseo diario con clorhexidina vs no uso diario de clorhexidina en pacientes hospitalizados

Calidad de la información: muy baja

1. Evidencia no concluyente o que no demuestra protección:

Los resultados son heterogéneos, existiendo un mayor número de estudios en ERV y SAMR.

Una revisión sistemática de 7 estudios de calidad baja sin meta análisis debido a la heterogeneidad metodológica (5 series de tiempo interrumpidas y dos ensayos clínicos controlados, uno de conglomerado) evaluó efectividad de baño diario del paciente con soluciones de clorhexidina 1-4% durante brotes sobre colonizaciones o infecciones por SAMR, ERV y bacilos Gram (-) resistentes (89). En los tres estudios en que se evaluó el efecto sobre la tasa de colonización por SAMR, se observó una reducción de ésta, a diferencia de la tasa de incidencia de IAAS por SAMR, en donde sólo uno de cinco estudios observó un efecto protector (en infecciones del torrente sanguíneo asociadas a catéter). Sólo se identificó un estudio que evaluó el efecto sobre colonizaciones e IAAS por ERV, observándose en éste una reducción en 45% y 78% respectivamente. Respecto a efectividad sobre colonización e IAAS por bacilos Gram (-) resistentes, los cuatro estudios encontrados observaron resultados inconsistentes entre sí.

Una segunda revisión sistemática de estudios de calidad baja con meta análisis evaluó el efecto del aseo diario de la piel con apósitos de clorhexidina 2% sobre colonización y distintos tipos de infecciones por agentes multiresistentes (90). 8 estudios con importante heterogeneidad en el diseño (7 estudios antes después y 1 estudio crossover) compararon el uso de curación diaria con apósitos impregnados con clorhexidina 2% en el sitio de inserción del catéter vs curación diaria con apósitos con agua y jabón o con apósitos sin antisépticos, observándose en el meta análisis una reducción en la incidencia de infecciones del torrente sanguíneo por ERV y SAMR (RR: 0,43; IC95% 0,26-0,71), efecto que se mantuvo al evaluar el efecto sólo en intervenciones realizadas en UCI (RR: 0,35; IC95% 0,18-0,71). Sobre incidencia de infección de herida operatoria, el meta análisis de cinco estudios heterogéneos en diseño (1 ensayo controlado no incorporado por la ausencia de infecciones en ambos grupos, dos estudios antes-después y dos cohortes) e intervención (3 estudios que consideraron baño cuerpo completo con antiséptico y posterior preparación de la piel, 2 sólo preparación del sitio quirúrgico) observó reducción de la incidencia de infección de herida operatoria (RR: 0,29; IC95%: 0,17-0,49). Finalmente, al estudiar el efecto conjunto sobre todas las IAAS en pacientes en UCI, los meta análisis de 6 estudios antes después y 4 estudios antes después no identificaron efecto protector del uso de baños diario con apósitos con clorhexidina sobre SAMR y ERV respectivamente (RR: 0,90; IC95% 0,42-1,93 y RR: 0,82; IC95% 0,51-1,31), si bien sí se identificó reducción de la colonización cutánea por estos agentes (RR: 0,43; IC95% 0,32-0,59 y 0,48 IC95% 0,24-0,95 respectivamente).

Un posterior meta análisis de estudios de calidad baja (estudios cuasi experimentales y series de tiempo interrumpidas) evaluó la efectividad del baño diario del paciente con soluciones con clorhexidina 2% y su efecto sobre colonización e infección por SAMR y ERV (91), identificándose menor riesgo de colonización por SAMR (4 estudios, RR 0,58 IC95% 0,41-0,82) y de IAAS en general por SAMR (7 estudios, RR 0,56 IC95% 0,37-0,85). Al analizar los resultados por distintos criterios, la reducción del riesgo de IAAS se mantuvo en NAVM (RR 0,22 IC95% 0,07-0,64) y en IAAS en pacientes en UCI (RR 0,58 IC95% 0,36-0,96), sin observarse efecto protector en pacientes no hospitalizados en UCI. Paralelamente, se observó menor riesgo de colonización por ERV (5 estudios; RR 0,53 IC95% 0,37-0,75) así como de cualquier IAAS por ERV (6 estudios; RR 0,57 IC95% 0,33-0,97), independiente del lugar de hospitalización del paciente. En ninguno de los estudios se reportó resistencia a clorhexidina.

Finalmente, una revisión sólo identificó 2 estudios de calidad baja-muy baja (48) que evaluaron la efectividad del uso rutinario de baños con antisépticos como medidas de prevención de IAAS en situación endémica por Enterobacterias BLEE (uno utilizó clorhexidina y uno mupirocina combinada con triclosán), en conjunto con otras varias medidas simultáneas. Mientras uno observó reducción en el número de infecciones o colonizaciones por *E. coli* y *Klebsiella* BLEE, el otro lo hizo sólo en el número de infecciones o colonizaciones por *K. pneumoniae* BLEE. Ninguno de los estudios informó reacciones adversas ni resistencia asociada al uso.

VIII. Metodología elaboración propuesta normativa.

Una vez finalizada la revisión, se elaboró un primer documento en formato de borrador (borrador 1) con la propuesta normativa final, restringiéndose sólo a aquellas prácticas en donde la alternativa recomendada puede ser seguida con todos o casi todos los pacientes, y en donde una conversación detallada con el paciente o una revisión cuidadosa de la evidencia que fundamenta la recomendación pudiera no ser necesaria de acuerdo a las siguientes variables:

- Calidad de Evidencia
- Balance beneficios/riesgos
- Valores y preferencias de los pacientes
- Consideraciones de recursos necesarios para su implementación.

Como intervenciones de carácter normativo se describir indicaciones cuyo cumplimiento resulta obligatorio por lo que, de no cumplirse en situaciones específicas, requieren fundamentación formal y demostrable por parte del profesional responsable.

Las medidas se sistematizaron de acuerdo al contexto epidémico de las instituciones en tres escenarios distintos:

- Instituciones sin casos
- Instituciones con casos pero sin brotes por estos agentes
- Instituciones con brotes, definidos como la existencia de 3 o más casos de uno o más tipos de infecciones generadas por el mismo agente y mecanismo de resistencia (identificable localmente y de manera inicial por igual patrón de resistencia) en un corto periodo de tiempo y en el cual se sospecha un mecanismo de transmisión común.

Este primer borrador se discutió con los médicos de los programas de control de infecciones de 7 hospitales públicos del país, con el propósito de evaluar la necesidad de incorporar nueva evidencia o aclarar aspectos relacionados con la implementación de la norma. Paralelamente, para identificar los principales métodos de laboratorio de diagnóstico y sospecha de los principales ARAISP, se incorporó una revisión con un profesional experto del área de bacteriología del Instituto de Salud Pública.

Recibida estas observaciones, se realizaron aclaraciones e interpretaciones para facilitar su implementación, incorporando nueva evidencia de estimarse necesario, originándose un nuevo borrador (borrador 2). Con este nuevo borrador se realizó una segunda reunión con representantes de sociedades científicas consideradas relevantes en el proceso de implementación. Se convocó un profesional representante de la Sociedad Chilena de Control de IAAS, uno de la Sociedad Chilena de Infectología y uno de la Sociedad Chilena de Microbiología, obteniéndose respuesta de las dos primeras.

Esta nueva revisión del borrador 2, con las aclaraciones y observaciones pertinentes originó un nuevo documento, considerado la propuesta normativa definitiva, que se presenta a continuación.

IX. Norma Contención de Diseminación de Agentes con Resistencia a los Antimicrobianos de Importancia En Salud Pública (ARAISP) en Establecimientos de Salud

1. Antecedentes

La resistencia a los antimicrobianos ha sido un fenómeno de creciente importancia mundial, caracterizado por un incremento en su incidencia y rápida diseminación internacional. Se ha asociado a aumento de costos al requerir uso de antimicrobianos más caros. En algunos estudios se muestra mayor morbilidad y mortalidad, sin embargo el conocimiento sobre los efectos en la salud se ha visto dificultados pues varía según el tipo de infecciones, los agentes etiológicos causales, y los diferentes grupos de pacientes de riesgo. También se ha observado que el efecto cambia según se trate de una infección por un agente inicialmente resistente o si la resistencia se adquiere durante el tratamiento, siendo mayor la mortalidad en estos últimos. El conocimiento que se tiene sobre la epidemiología de su diseminación, cadena de transmisión, el rol de los pacientes colonizados es parcial en la actualidad, dificultado principalmente pues los autores definen de distinta forma el resultado de las intervenciones, considerado en ocasiones infectados y en otras colonizados e infectados y que la identificación de los “colonizados” se hace con métodos diversos. La amplia variedad de mecanismos de resistencia que se transmiten entre distintas especies ha hecho más complejo aún entender la epidemiología. Hay

pocos estudios sobre impacto de intervenciones preventivas, en particular en escenarios con recursos limitados.

En 2015, Chile se incorpora en la lucha mundial contra la resistencia a los antimicrobianos con el “Plan de acción sobre la resistencia a los antimicrobianos” (1), comprometiéndose a planificar y ejecutar un programa orientado a contener y reducir su impacto sanitario. Este plan (92), incluye estrategias que tienen por objetivos a) disminuir la aparición o emergencia de los ARAISP y b) disminuir y contener la diseminación de estos agentes. En estas estrategias, se considera “reducir la incidencia de infecciones mediante medidas de prevención de infecciones, higiene y medidas sanitarias efectivas”, relevándose el rol de acciones nacionales orientadas a la prevención y control de las infecciones asociadas a la atención de salud (IAAS).

En los establecimientos de salud coexisten distintos factores que facilitan la diseminación de la resistencia. Se acumulan pacientes con infecciones que requieren tratamiento antimicrobiano con pacientes que tienen factores de riesgo intrínsecos para adquirir infecciones como son: alteraciones inmunitarias y uso prolongado de dispositivos invasivos de distinto tipo. Simultáneamente, los pacientes requieren frecuente contacto por parte del equipo de salud, con lo que se facilita la transmisión de los agentes vía mano portada. La principal actividad para contener la diseminación de ARAISP asociada a la atención en salud corresponde a la adecuada implementación de un programa de control de IAAS, en particular el cumplimiento de precauciones estándares y las medidas orientadas a prevenir infecciones asociadas a dispositivos y procedimientos invasivos. La presente normativa reconoce y refuerza este hecho, por lo que sólo entrega medidas adicionales específicas de prevención y control de la diseminación de infecciones por algunos de estos agentes. Si bien son relevantes, por tratarse de materias no relacionadas al programa de control de IAAS, no tratarán en la presente normativa tópicos tales como tratamiento de enfermos, estrategias para mejorar el uso de antimicrobianos ni otros relacionadas a otras prácticas con el propósito de disminuir la emergencia de resistencia, algunos de estos ya tratados en otras normativas (93).

En esta norma, se ha priorizado a aquellos patógenos identificados como críticos por la Organización Mundial de la Salud en la necesidad de desarrollar nuevos antimicrobianos y que, de acuerdo a la información aportada por la vigilancia epidemiológica del Programa Nacional de IAAS, tienen mayor relevancia en el contexto nosocomial por su alta incidencia, asociación a brotes o posibilidad de transferir su mecanismo de resistencia a otras bacterias.

2. Marco regulatorio vigente relacionado

- 2.1. Ley 20.584 que Regula Los Derechos y Deberes que Tienen las Personas en Relación con Acciones Vinculadas a su Atención en Salud (2013)
- 2.2. Resolución Exenta 350 que Aprueba Norma Técnica n° 124 sobre Programas de Prevención y Control de las Infecciones Asociadas a la atención de Salud (2011)
- 2.3. Resolución Exenta 892 que aprueba “Plan Nacional Contra la Resistencia a los Antimicrobianos” (2017)
- 2.4. Decreto 230 que promulga Reglamento Sanitario Internacional (2008)
- 2.5. Decreto 161 que promulga Reglamento de Hospitales y Clínicas (1982)
- 2.6. Decreto 158 que promulga Reglamento sobre Notificación de Enfermedades Transmisibles de Declaración Obligatoria (2004).
- 2.7. Deroga Norma de Vigilancia, Prevención y Control de Infecciones Intrahospitalarias por Enterococos resistentes a vancomicina. Circular 4C 28 (2000).

3. Definiciones

Para fines de esta norma se entenderá:

- 3.1. Agente con resistencia a los antimicrobianos de importancia en Salud Pública (ARAISP): microorganismos cuya resistencia o mecanismo de resistencia antimicrobiana representa un riesgo para la salud pública ante su eventual diseminación por limitar significativamente las opciones terapéuticas, aumento de morbilidad mortalidad, aumento de los costos de tratamiento, asociarse a brotes o a la posibilidad de transferir su mecanismo de resistencia a otras bacterias. En esta normativa se considerarán como prioritarios los siguientes ARAISP:
 - a. *Pseudomonas aeruginosa* con mecanismos de producción de carbapenemasas que sean transferibles a otras bacterias de la misma o distinta especie.

MATERIAL DE CONSULTA. EL CONTENIDO DE ESTE DOCUMENTO NO CONSTITUYE UNA NORMA: ANTECEDENTES ELABORACIÓN NORMA DE CONTENCIÓN DE LA DISEMINACIÓN DE ARAISP.

- b. *Acinetobacter baumannii* con mecanismos de producción de carbapenemasas que sean transferibles a otras bacterias de la misma o distinta especie.
 - c. *Acinetobacter baumannii* resistente a Colistín
 - d. Enterobacterias productoras de Beta Lactamasa de Espectro Extendido (BLEE) (excepto *Escherichia coli*)
 - e. Enterobacterias con mecanismos de producción de carbapenemasas que sean transferibles a otras bacterias de la misma o distinta especie.
 - f. Enterococo resistente a vancomicina, fenotipos VanA o VanB
 - g. *Staphylococcus aureus* meticilino resistente
 - h. *Staphylococcus aureus* resistente a vancomicina
 - i. Bacterias no mencionadas en este listado con mecanismos de resistencia a antimicrobianos que sean transferibles a otras bacterias de la misma o distinta especie y mecanismos de resistencia antimicrobiana no descritos anteriormente en el país.
- 3.2. Paciente con infección por un ARAISP: paciente que presenta manifestaciones clínicas, signos y síntomas como consecuencia de la presencia o acción de un ARAISP.
- 3.3. Paciente colonizado por un ARAISP: paciente en el cual se detecta presencia de un ARAISP en alguna muestra clínica o de vigilancia sin manifestaciones clínicas, signos o síntomas como consecuencia de éste.
- 3.4. Criterios de laboratorio de sospecha y confirmación de un ARAISP(94):

Agente	Criterio de sospecha	Criterio de confirmación
Enterobacterias productoras de carbapenemasas	Perfil fenotípico positivo para carbapenemasas en al menos una de las siguientes pruebas: Ácido Borónico, Método de CIM para Metalobetalactamasas, Blue Carba, Carba NP u otro método establecido por el Instituto de Salud Pública (ISP).	Sólo aquellas cepas con mecanismo de resistencia confirmado por el ISP.
<i>P. aeruginosa</i> y <i>A. baumannii</i> productores de carbapenemasas	Perfil fenotípico positivo para carbapenemasas con al menos una de las siguientes pruebas realizadas en el laboratorio local: Blue Carba, Carba NP u otro método establecido por el ISP.	Sólo aquellas cepas con mecanismo de resistencia confirmado por el ISP.
<i>Staphylococcus aureus</i> meticilino resistente:	Halos de inhibición menores o iguales a 22 milímetros para cefoxitina o CIM mayor o igual a 8 microgramos / mililitros para cefoxitina o mayor o igual a 4 micro-gramos/mililitros para oxacilina de acuerdo a estudio de laboratorio local. No requiere confirmación.	
<i>S. aureus</i> resistente a vancomicina	CIM mayor o igual a 4 microgramos / mililitro para vancomicina en pruebas realizadas en el laboratorio local.	Sólo aquellas cepas con mecanismo de resistencia confirmado por el ISP.
Enterobacterias productoras de BLEE (excepto <i>E. coli</i>)	Diferencia entre discos de ceftazidima vs ceftazidima / ácido clavulámico y además cefotaxima vs cefotaxima/ácido clavulámico mayor o igual a 5 milímetros, o mayor o igual a 3 diluciones entre los mismos antimicrobianos, si se realiza mediante test de micro dilución. No requiere confirmación.	
Enterococo resistente a vancomicina	Halos de inhibición menores o iguales a 16 milímetros o CIM mayor o igual a 8 microgramos / mililitros para vancomicina de acuerdo a estudio de laboratorio local. No requiere confirmación.	

- 3.5. Habitación individual: habitación con sólo una cama ocupada. Puede corresponder a habitaciones con sólo una cama o habitaciones con más de una cama en la cual se ocupe sólo una de ellas, dejando las otras sin uso de manera transitoria. También puede corresponder a cubículos de atención separados físicamente por muros, paneles sólidos u otras estructuras que, permitiendo el acceso al paciente y su atención cómoda por al menos 3 costados por el personal de salud, restrinjan la circulación y el acceso entre este paciente y otras personas.
- 3.6. Habitación compartida: habitación con más de un paciente hospitalizado simultáneamente sin la presencia de muros, paneles sólidos u otras estructuras que restrinjan la circulación y el acceso entre pacientes.
- 3.7. Búsqueda activa de colonizados: obtención de muestras y ejecución de distintas técnicas de laboratorio en personas sin infección a fin de identificar colonización por un agente específico. Ésta puede ser realizada:

- a. En distintos sitios: hisopeado rectal, perianal, perineal, axilar, inguinal, tórula nasal, otros.
 - b. A distintos grupos de pacientes: todos los pacientes, pacientes con factores de riesgo seleccionados, contactos de un caso, otros.
 - c. En distintos momentos de la atención de salud: antes o durante el ingreso al hospital o a un servicio clínico, durante la estadía en una unidad o servicio clínico, al alta de la hospitalización, otros.
 - d. Mediante distintas técnicas de laboratorio: cultivo, reacción de polimerasa en cadena, otros.
- 3.8. Precauciones estándares: medidas básicas para el control de infecciones para prevenir la transmisión cruzada entre pacientes y entre pacientes y personal de salud que se deben usar siempre en la atención de todos los pacientes, independiente de su condición de infectados, colonizados o si se desconoce el estado. Incluyen: higiene de manos, uso de equipo de protección personal, prevención de accidentes con artículos cortopunzantes, inyecciones seguras, “higiene respiratoria” y buenos hábitos al toser/estornudar, manejo de equipos (esterilización y desinfección), desechos, ropa de pacientes y aseo y desinfección de superficies sanitarias (95).
- 3.9. Precauciones de contacto: una de las medidas adicionales de precaución basada en el mecanismo de transmisión que se agregan a las precauciones estándares y que, a diferencia de éstas, se adoptan en un paciente frente a la sospecha o confirmación de infección por un agente específico. Para fines de esta norma considera:
- a. Ubicación del paciente: habitación individual. De existir más de un paciente infectado o colonizado, sólo pacientes con el mismo ARAISP (agente y mecanismo de resistencia) pueden compartir la misma habitación.
 - b. Higiene de manos: antes y después de atender al paciente, realizar procedimientos, después de retirar los equipos de barrera (también conocido como equipo de protección personal o EPP) y al salir de la habitación.
 - c. Uso obligatorio de equipo de barrera individual (también conocido como equipo de protección personal o EPP) por cada paciente, en este caso: delantal manga larga y guantes desechables para la atención directa de los pacientes o contacto con su ambiente inmediato (4)
 - d. La habitación contará con instalaciones para el lavado de manos del personal fácilmente accesibles, con agua de temperatura regulable, jabón con o sin antiséptico, toallas de papel desechable y contenedor para su eliminación. Simultáneamente dispondrá de soluciones antisépticas en base de alcohol cercana al punto de atención y a la salida de la habitación de aislamiento. Además contará los equipos de barrera o EPP y con baño de uso exclusivo para el paciente en la habitación o, en su defecto, posibilidad de acceso a uno de uso exclusivo.
 - e. Los insumos y dispositivos (fonendoscopios, termómetros, esfigmomanómetros y otros) utilizados en la atención de los pacientes con precauciones de contacto serán de uso individual. De ser reutilizables (equipos portátiles de radiología, monitores multiparámetros y otros), serán sometidos a desinfección o esterilización de acuerdo a la normativa vigente antes de ser utilizados en otros pacientes. El material de aseo de la habitación será de uso individual.
- 3.10. Aislamiento en Cohorte: forma de implementar aislamiento de manera simultánea en más de un paciente un mismo agente confirmado de acuerdo a criterios de inclusión (agente y mecanismo de resistencia) a fin de mejorar el uso de recursos de aislamiento en brotes u otras situaciones de importancia de Salud Pública. Considera:
- a. Definición de espacio físico exclusivo para los pacientes con el agente, incluyendo acceso a estación de enfermería, sector de insumos y servicios higiénicos.
 - b. El personal de la cohorte es exclusivo para ésta y no debe atender otros pacientes².
 - c. Finalización o cierre de la cohorte sólo cuando ya no existen más pacientes con criterios de inclusión en la cohorte.
- 3.11. “Sospecha de brote” de infecciones por ARAISP: aumento significativo de casos sospechosos o confirmados de infecciones sobre la endemia local por un agente en un

² En el caso del personal médico o interconsultores, se propenderá a uso de personal exclusivo. De no ser posible, se programará la atención de los pacientes de la cohorte de manera que estos profesionales lo hagan al final de la jornada y no realicen posteriormente atención a otros pacientes hospitalizados.

corto periodo de tiempo, en los que se sospecha un mecanismo de transmisión común³. No se considerará como brote la identificación de varios pacientes colonizados sin infección. Para efectos de esta norma, como mínimo requiere la presencia de tres casos de infecciones en un periodo de tiempo por lo general corto.

- 3.12. “Brote propiamente tal”: aumento significativo de infecciones en que el clon y el mecanismo de resistencia del agente es el mismo y si corresponde, han sido confirmados.

4. Objetivo

Prevenir la diseminación en forma endémica o epidémica de ARAISP y sus consecuencias en establecimientos de atención cerrada.

5. Ámbito de aplicación

Todo prestador institucional de salud de atención cerrada del país.

6. Responsables:

- 6.1. Director técnico del establecimiento (subdirector médico): velar por la presencia de los recursos necesarios y el cumplimiento de la normativa.
- 6.2. Programa de Control de IAAS local: dirigir y supervisar técnicamente el establecimiento y sus servicios clínicos para el cumplimiento de la norma. Realizar el estudio de grupos o acúmulos de casos y de brotes. Definir el tipo de aislamiento, si corresponde, y la indicación de cohorte.
- 6.3. Profesional responsable del laboratorio de Microbiología: realizar controles de calidad, dar aviso inmediato del hallazgo de un ARAISP o sospecha de éste en muestras clínicas, enviar muestras al ISP para confirmación cuando corresponde.
- 6.4. Jefaturas de Servicios Clínicos y de Apoyo: apoyar e implementar las medidas entregadas por el Programa de IAAS local y supervisar su cumplimiento de acuerdo a las instrucciones entregadas por el Programa.
- 6.5. Personal a cargo de la atención del paciente: cumplir las medidas indicadas por el Programa de IAAS local.

7. Medidas administrativas

- 7.1. La colonización o infección activa por ARAISP será motivo de organizar la atención para prevenir la diseminación de los agentes y nunca motivo de rechazo de ingreso o traslado de una persona a una institución de salud o a otro servicio clínico si su estado de salud lo requiere. El criterio de egreso de un paciente será de acuerdo a su condición clínica y no se considerará la colonización o infección activa por ARAISP para esos efectos.
- 7.2. Los establecimientos de atención cerrada contarán con acceso oportuno a pruebas de tamizaje fenotípico para producción de carbapenemasas de acuerdo a las indicaciones del ISP (94).
- 7.3. Toda muestra proveniente de un paciente con infección o colonización en el cual se sospeche la presencia de un ARAISP que requiera confirmación por el ISP será enviada a éste para su confirmación (ver punto 3.4). El laboratorio local contará con un registro con la identificación de la muestra y la fecha de envío a confirmación al ISP, así como con el resultado de este proceso. De sospecharse un brote epidémico, la cepa será enviada a estudio de clonalidad y se especificará que se trata de una cepa enviada por “estudio de brote”.
- 7.4. Toda muestra con hallazgo de un ARAISP en el nivel local, sea sospechoso o confirmado, será considerada como un resultado crítico por el laboratorio, por lo que será informado de inmediato a los responsables del servicio clínico en el cual se ubique el paciente y al personal del Programa de IAAS local. El tiempo máximo entre la identificación del laboratorio y la comunicación al servicio clínico será establecido por el nivel local. Durante horario no hábil, se considerará como notificación para el personal del Programa de IAAS local el aviso al correo electrónico institucional.
- 7.5. Las precauciones de contacto en habitación individual o mediante la agrupación de pacientes con igual agente y mecanismo de resistencia en una misma habitación se implementarán antes de 6 horas desde la identificación por el laboratorio local de un diagnóstico sospechoso

³ Si bien situaciones en las cuales no se identifique un mecanismo de transmisión común entre varios pacientes con un mismo agente no constituyen un brote propiamente tal, el manejo de esta acumulación de casos se hará como si se tratara de un brote.

de ser un ARAISP y se reevaluará su pertinencia de acuerdo a la confirmación diagnóstica recibida por el ISP si corresponde.

- 7.5.1. Se evaluará localmente y de manera periódica, con una frecuencia no menor a cada 6 meses, el cumplimiento del tiempo de implementación.
- 7.6. Los establecimientos contarán con directrices institucionales sobre la implementación de la presente norma a adoptar ante la identificación de pacientes infectados o colonizados con un ARAISP. Estas directrices se encontrarán en un lugar conocido y de fácil acceso en forma permanente en cada servicio clínico.
- 7.7. La indicación inicial de establecer las precauciones de contacto será responsabilidad del profesional a cargo de los pacientes en el servicio que reciba la notificación de hallazgo sospechoso de un ARAISP, (médico, enfermera o matrona). La indicación será documentada en los registros clínicos del o los pacientes. Esta indicación también podrá ser realizada por un profesional del Programa de IAAS local para lo que tendrá autoridad oficialmente asignada.
- 7.8. La indicación de terminar con las precauciones de contacto, iniciar un aislamiento en cohorte, solicitar cultivos de contactos u otras medidas relacionadas a manejo de brotes, serán indicadas por los profesionales del Programa de IAAS local cuando lo considere pertinente. Estas indicaciones serán documentadas en los registros del Programa de IAAS local y, si se refiere a indicaciones respecto a un paciente, en los registros clínicos de los pacientes.
- 7.9. Los Programas de IAAS locales, en conjunto con la dirección del establecimiento, podrán decidir establecer metas oficiales de erradicación de transmisión cruzada de ARAISP específicas para el establecimiento. Por esta meta se entenderá eliminar o reducir la incidencia de casos secundarios de infecciones por el o los ARAISP seleccionados a 0. Para este fin, en escenarios sin brotes, podrán implementar estrategias similares a las utilizadas durante brotes epidémicos, y se documentarán las estrategias de intervención a implementar así como una evaluación a lo menos anual de los resultados de ésta.
- 7.10. La condición de infección o colonización por un ARAISP, será consignada en el resumen de traslado o epicrisis de todo paciente que sea trasladado desde un prestador institucional de atención cerrada a otro para continuar su cuidado o tratamiento.
- 7.11. Todo brote será notificado por los conductos regulares a la autoridad sanitaria regional de salud de manera inmediata de acuerdo a la normativa vigente.

8. Medidas rutinarias para todos los pacientes y situaciones:

- 8.1. Se cumplirán las precauciones estándares en todos los pacientes.
- 8.2. Se capacitará al personal de los servicios clínicos en las precauciones estándares al ingreso y cada vez que sean modificadas o incumplidas. Se dejarán registros de estas actividades y su cobertura.
- 8.3. De ingresar a la institución un paciente con antecedente de infección o colonización con un ARAISP de acuerdo a un examen tomado durante los últimos 12 meses se hará lo siguiente:
 - a. Si ingresa sin infección activa, se cumplirán las precauciones estándares y se organizará la atención en la forma habitual usada en cualquier paciente.
 - b. Si ingresa con una infección activa en estudio, se cumplirán las precauciones estándares y precauciones de contacto desde el ingreso, se buscará el diagnóstico etiológico de la infección actual y se mantendrán las precauciones de contacto hasta descartar que se trate de un ARAISP.
- 8.4. Búsqueda activa de pacientes colonizados sin infección (excepto durante brotes): no hay evidencia de la efectividad de esta intervención en condiciones endémicas sobre la morbilidad o mortalidad ni evaluación de efectos adversos sobre los pacientes. Los estudios de costo efectividad y costo beneficio de esta intervención presentan resultados inconsistentes, por lo que la decisión de implementar esta estrategia en ausencia de brotes será de carácter institucional, liderada por el programa de Control de IAAS local, y considerará de manera explícita los siguientes principios:
 - a. No significará impedimento de ingreso de los pacientes a la institución o servicios clínicos específicos, y no se podrá limitar la entrega de prestaciones a los pacientes colonizados o infectados con un ARAISP sólo por esta condición.
 - b. Definirá *a priori* de manera institucional la conducta a adoptar en caso de resultados positivos o negativos.
 - c. En caso de adoptarla, dado que la intervención no tiene beneficios directos para el paciente, el financiamiento será con cargo a la institución y no a los pacientes.

9. En instituciones con casos confirmados o sospechosos, en ausencia de un brote.

A las medidas descritas en el punto 8 se agregarán las siguientes:

- 9.1. Se aplicarán adicionalmente precauciones de contacto en todo caso infectado o que se conozca que está colonizado por un ARAISP, sea sospecha o confirmado. En el caso de pacientes con un ARAISP identificado en estado de sospecha, esta medida se podrá suspender de descartarse el diagnóstico por el ISP.
- 9.2. En los servicios clínicos en los cuales se identifique un paciente infectado o colonizado por un ARAISP, se implementará un programa de supervisión del cumplimiento de las precauciones estándares y de contacto. En las precauciones estándares la supervisión se focalizará en la oportunidad de la higiene de manos.
- 9.3. De identificarse más de un paciente infectado o colonizado, por un mismo ARAISP (igual agente y mecanismo de resistencia) éstos podrán compartir una misma habitación.
- 9.4. La implementación de las precauciones de contacto y su cumplimiento será supervisada por personal entrenado que realizará retroalimentación individual inmediata y de forma no punitiva a cada integrante del equipo de salud que realice la atención, así como a las visitas que reciba el paciente. El personal clínico y las visitas serán informadas de las medidas adoptadas por el o los profesionales a cargo del paciente y educadas en el correcto uso de equipo de barrera de acuerdo a las directrices e instrucciones locales.
- 9.5. El momento de término de las precauciones de contacto se definirá localmente de acuerdo a criterios institucionales. Los criterios más utilizados son:
 - a. mantener las precauciones de contacto hasta el alta, en particular en pacientes que presenten dificultades en el manejo de fluidos corporales (por ejemplo: pacientes con heridas con exudado activo o con incontinencia fecal o urinaria) o
 - b. mantener precauciones de contacto hasta obtener dos cultivos negativos, en general se trata de cultivos por hisopeados rectales. No hay consenso sobre el mejor intervalo para tomar estos cultivos ni si se requiere más de un cultivo en cada oportunidad, lo más frecuentemente descrito es con una semana de separación entre cultivos.
- 9.6. Se aplicará un programa de limpieza y desinfección de las superficies de contacto más frecuente, por ejemplo barandas de la cama y mobiliario del paciente, bajadas de suero. Los aspectos a supervisar incluirán, al menos, la preparación del desinfectante a utilizar, el aseo de superficies de mayor contacto directo con el paciente o sus fluidos corporales y el aseo y desinfección de posibles reservorios ambientales, en particular después del traslado de un paciente con colonización o infección conocida, antes de utilizar la habitación o unidad de atención con otro paciente.
- 9.7. En ausencia de evidencia científica, no se indicará tratamiento antimicrobiano de erradicación de colonizados. Como excepción, dado que hay estudios del beneficio y las consecuencias de una infección pueden ser graves, se podrá indicar tratamiento de descolonización con mupirocina tópica a pacientes quirúrgicos en los que se sabe que están colonizados con *Staphylococcus aureus* meticilino resistente antes de cardiocirugía y cirugías traumatológicas con artroplastías. Sin embargo, no existe una recomendación fundamentada de hacer búsqueda activa de esta colonización.
- 9.8. Estrategias de búsqueda activa de pacientes colonizados sin infección activa: no hay evidencia de la efectividad de esta intervención en condiciones endémicas Ver punto 8.4.
- 9.9. Los procesos de esterilización y desinfección en caso de artículos o dispositivos médicos utilizados se harán de acuerdo a los procesos habituales descritos en la normativa vigente.
- 9.10. El traslado de un paciente infectado por un ARAISP en estado de confirmación o sospecha a otra institución o servicio, se realizará con cumplimiento de las precauciones estándares y las precauciones de contacto. En el caso de pacientes colonizados se hará, al igual que con otros pacientes, aplicando las precauciones estándares. El personal que realice el traslado estará capacitado para este fin.

10. En instituciones con sospecha o brote de infecciones propiamente tal, o en donde se identifique una colonización o infección por un microorganismo con mecanismo de resistencia no identificado previamente en el hospital, si se sospecha que éste es capaz de transferirse a otras bacterias de igual o distinta especie.

A lo descrito en los puntos 8 y 9 sobre precauciones estándares y precauciones de contacto se agregarán las siguientes medidas:

- 10.1. Las responsabilidades de dirigir la investigación del brote y determinar quiénes son los casos, contactos y las medidas a tomar será de los profesionales del Programa de IAAS local.
- 10.2. En los servicios clínicos en los cuales se identifiquen pacientes infectado o colonizados por un ARAISP, se implementará y documentará un programa específico de supervisión del cumplimiento las precauciones estándares y de contacto.
- 10.3. La implementación de las precauciones de contacto y la atención de los pacientes se hará inicialmente en habitación individual o compartida con otros pacientes con el mismo agente. De no lograr contenerse el brote, el establecimiento implementará las precauciones de contacto mediante una cohorte que considere:
 - a. Sólo podrán compartir habitación pacientes infectados o colonizados por un mismo ARAISP (agente y mecanismo). Los pacientes con sospecha de tener el ARAISP pero que requieran confirmación del mecanismo por el ISP y aún no la tengan, se ubicarán en otra habitación hasta confirmar o descartar el mecanismo de resistencia. En estos casos, la medida se podrá suspender de descartarse el diagnóstico por el ISP.
 - b. Pacientes colonizados o infectados por un agente distinto o por un ARAISP con un mecanismo distinto de resistencia no compartirán la habitación. Igual cosa cuando un paciente tenga más de un ARAISP.
 - c. Atención por personal no profesional y profesional de enfermería o matronería exclusivo. Los insumos serán de uso exclusivo destinado a estos pacientes. El personal no atenderá otros pacientes por la duración de la cohorte o excepcionalmente, de atender otros pacientes, los pacientes de la cohorte serán los últimos en ser atendidos durante la jornada laboral, siempre que las actividades a realizar en éstos sean posibles de posponer. Se supervisará la higiene de manos al salir de la habitación de la cohorte.
 - d. Restricción de visitas y del personal tratante y de apoyo al mínimo necesario. Supervisión directa del cumplimiento de las precauciones de contacto de personal interconsultor, personal de apoyo y otros que realice atención breve de estos pacientes, en particular del retiro de medidas de barrera y oportunidad de higiene de manos al salir de la habitación de la cohorte.
 - e. El Programa de IAAS local evaluará la efectividad de esta estrategia de cohorte. De observarse que el brote no se ha controlado, se implementará una cohorte con todo el personal de salud que participe de la atención del paciente, incluido el personal médico.
- 10.4. La implementación de la cohorte, las precauciones de contacto y su cumplimiento será supervisada por personal entrenado que realizará retroalimentación individual inmediata y de forma no punitiva a cada integrante del equipo de salud que realice la atención. Respecto a las visitas, se cumplirán las mismas indicaciones que en el punto 9.4
- 10.5. El momento de término de las precauciones de hará de acuerdo al punto 9.5.
- 10.6. Se aplicará un programa de limpieza y desinfección de acuerdo a lo descrito en el punto 9.6.
- 10.7. Se hará búsqueda activa de colonización e infección por ARAISP en los pacientes identificados como contactos de un paciente infectado sospechoso o confirmado.
 - a. Como contacto se considerarán los pacientes que hayan compartido la misma habitación con un paciente infectado y hayan sido tratados por el mismo personal, independiente del momento en el cual esto ocurrió.
 - b. No se considerará contacto los pacientes que han compartido espacios comunes en las cuales no se hayan realizado procedimientos tales como ascensores, salas de descanso o de espera.
 - c. Otras personas, incluido personal de salud, se podrán considerar como contacto de acuerdo a la hipótesis generada a partir del estudio de brote del equipo de IAAS.
- 10.8. Sobre indicación y uso de tratamiento antimicrobiano de erradicación en casos asintomáticos o colonizados ver punto 9.7, sobre los procesos de esterilización y desinfección de alto nivel ver punto 9.9. y sobre traslados de pacientes ver punto 9.10.

MATERIAL DE CONSULTA. EL CONTENIDO DE ESTE DOCUMENTO NO CONSTITUYE UNA NORMA: ANTECEDENTES ELABORACIÓN NORMA DE CONTENCIÓN DE LA DISEMINACIÓN DE ARAISP.

X. Bibliografía

1. Organización Mundial de la Salud. Plan de acción sobre la resistencia a los antimicrobianos. Organización Mundial de la Salud; 2015 p. 1–3.
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(Suppl 2):S82–9.
3. Shorr AF. Review of studies of the impact on Gram-negative bacterial resistance on outcomes in the intensive care unit. *Crit Care Med* [Internet]. 2009 Apr;37(4):1463–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19242341>
4. Claassen-Weitz S, Shittu AO, Ngwarai MR, Thabane L, Nicol MP, Kaba M. Fecal carriage of *Staphylococcus aureus* in the hospital and community setting: A systematic review. *Front Microbiol*. 2016;7(MAY).
5. Hawkins G, Stewart S, Blatchford O, Reilly J. Should healthcare workers be screened routinely for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*? A review of the evidence. *J Hosp Infect*. 2011;77(4):285–9.
6. Safdar N, Bradley EA. The Risk of Infection after Nasal Colonization with *Staphylococcus Aureus*. *Am J Med*. 2008;121(4):310–5.
7. Ziakas PD, Anagnostou T, Mylonakis E. The prevalence and significance of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization at admission in the general ICU Setting: a meta-analysis of published studies. *Crit Care Med* [Internet]. 2014 Feb;42(2):433–44. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24145849>
8. Ziakas PD, Pliakos EE, Zervou FN, Knoll BM, Rice LB, Mylonakis E. MRSA and VRE Colonization in Solid Organ Transplantation: A Meta-Analysis of Published Studies. *Am J Transplant* [Internet]. 2014;1887–94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25040438>
9. Zacharioudakis IM, Zervou FN, Ziakas PD, Mylonakis E. Meta-Analysis of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Colonization and Risk of Infection in Dialysis Patients. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2014;25:1–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24652802>
10. Park DA, Lee SM, Peck KR, Joo EJ, Oh EG. Impact of methicillin-resistance on mortality in children and neonates with *staphylococcus aureus* bacteremia: A meta-analysis. *Infect Chemother*. 2013;45(2):202–10.
11. Ziakas PD, Thapa R, Rice LB, Mylonakis E. Trends and significance of VRE colonization in the ICU: a meta-analysis of published studies. *PLoS One*. 2013;8(9):e75658.
12. Flokas ME, Karageorgos SA, Detsis M, Alevizakos M, Mylonakis E. Vancomycin-resistant enterococci colonisation, risk factors and risk for infection among hospitalised paediatric patients: a systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. Elsevier B.V.; 2017;49(5):565–72. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2017.01.008>
13. Alevizakos M, Gaitanidis A, Nasioudis D, Tori K, Flokas ME, Mylonakis E. Colonization with vancomycin-resistant enterococci and risk for bloodstream infection among patients with malignancy: A systematic review and meta-analysis. *Open Forum Infect Dis*. 2017;4(1):1–10.
14. DiazGranados CA, Zimmer SM, Klein M, Jernigan JA. Comparison of mortality associated with vancomycin-resistant and vancomycin-susceptible enterococcal bloodstream infections: a meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2005;41(8):327–33.
15. Prematunge C, MacDougall C, Johnstone J, Adomako K, Lam F, Robertson J, et al. VRE and VSE Bacteremia Outcomes in the Era of Effective VRE Therapy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol* [Internet]. 2016;37(1):26–35. Available from: https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0899823X15002287/type/journal_article
16. Karanika S, Karantanos T, Arvanitis M, Grigoras C, Mylonakis E. Fecal Colonization With Extended-spectrum Beta-lactamase-Producing Enterobacteriaceae and Risk Factors Among Healthy Individuals: A Systematic Review and Metaanalysis. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2016 Aug 1 [cited 2016 Nov 18];63(3):310–8. Available from: <http://cid.publicaciones.saludcastillayleon.es/lens/cid/early/2016/06/07/cid.ciw283#info>
17. Detsis M, Karanika S, Mylonakis E. ICU Acquisition Rate, Risk Factors, and Clinical Significance of Digestive Tract Colonization With Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing Enterobacteriaceae. *Crit Care Med* [Internet]. 2017;45(4):705–14. Available from: <http://insights.ovid.com/crossref?an=00003246-201704000-00018>
18. Flokas ME, Detsis M, Alevizakos M, Mylonakis E. Prevalence of ESBL-producing

- Enterobacteriaceae in paediatric urinary tract infections: A systematic review and meta-analysis. *J Infect* [Internet]. Elsevier Ltd; 2016 Jul 28; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov.ezproxy.library.tufts.edu/pubmed/?term=27475789>
19. Flokas ME, Karanika S, Alevizakos M, Mylonakis E. Prevalence of ESBL-producing Enterobacteriaceae in pediatric bloodstream infections: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12(1):1–13.
 20. Alevizakos M, Kallias A, Flokas ME, Mylonakis E. Colonization with extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in solid organ transplantation: A meta-analysis and review. *Transpl Infect Dis* [Internet]. 2017 Aug;19(4):42–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28470983>
 21. Alevizakos M, Karanika S, Detsis M, Mylonakis E. Colonisation with extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae and risk for infection among patients with solid or haematological malignancy: a systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. Elsevier B.V.; 2016 Oct 6; Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0924857916302758>
 22. Alevizakos M, Gaitanidis A, Andreatos N, Arunachalam K, Flokas ME, Mylonakis E. Bloodstream infections due to ESBL-producing enterobacteriaceae among patients with malignancy: a systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. Elsevier B.V.; 2017; Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924857917302765>
 23. Alevizakos M, Nasioudis D, Mylonakis E. Urinary tract infections due to ESBL-producing Enterobacteriaceae in renal transplant recipients: A systematic review and meta-analysis. *Transpl Infect Dis* [Internet]. 2017 Aug 13;38(1):42–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28803446>
 24. Eleni Flokas M, Alevizakos M, Shehadeh F, Andreatos N, Mylonakis E. Title: ESBL-producing Enterobacteriaceae Colonization in Long-Term Care Facilities (LTCFs): A Systematic Review and Meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. Elsevier B.V.; 2017; Available from: <http://dx.doi.org/doi>
 25. Schwaber MJ, Carmeli Y. Mortality and delay in effective therapy associated with extended-spectrum β -lactamase production in Enterobacteriaceae bacteraemia: A systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2007;60(5):913–20.
 26. Stapleton PJM, Murphy M, McCallion N, Brennan M, Cunney R, Drew RJ. Outbreaks of extended spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in neonatal intensive care units: a systematic review. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* [Internet]. 2016 Jan;101(1):F72–8. Available from: <http://fn.bmj.com/content/early/2015/09/13/archdischild-2015-308707.long%5Cnhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26369370>
 27. McKinnell JA, Miller LG, Eells SJ, Cui E, Huang SS. A Systematic Literature Review and Meta-Analysis of Factors Associated with Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Colonization at Time of Hospital or Intensive Care Unit Admission. *Infect Control Hosp Epidemiol* [Internet]. 2013 Oct;34(10):1077–86. Available from: http://www.journals.cambridge.org/abstract_S0195941700033968
 28. Forster AJ, Oake N, Roth V, Suh KN, Majewski J, Leeder C, et al. Patient-level factors associated with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage at hospital admission: A systematic review. *Am J Infect Control* [Internet]. Elsevier Inc; 2013;41(3):214–20. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0196655312007857>
 29. Karanika S, Zervou FN, Zacharioudakis IM, Paudel S, Mylonakis E. Risk factors for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization in dialysis patients: a meta-analysis. *J Hosp Infect* [Internet]. Elsevier Ltd; 2015;91(3):257–63. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0195670115003229>
 30. Hendrik TC, Voor in 't holt AF, Vos MC. Clinical and Molecular Epidemiology of Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing *Klebsiella* spp.: A Systematic Review and Meta-Analyses. *PLoS One* [Internet]. 2015;10(10):e0140754. Available from: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0140754>
 31. Voor in 't holt AF, Severin JA, Lesaffre EMEH, Vos MC. A Systematic Review and Meta-Analyses Show that Carbapenem Use and Medical Devices Are the Leading Risk Factors for Carbapenem-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2014;58(5):2626–37. Available from: <http://aac.asm.org/cgi/doi/10.1128/AAC.01758-13>
 32. Liu P, Li X, Luo M, Xu X, Su K, Chen S, et al. Risk Factors for Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Infection: A Meta-Analysis. *Microb Drug Resist* [Internet]. 2017;0(0):mdr.2017.0061. Available from: <http://online.liebertpub.com/doi/10.1089/mdr.2017.0061>
 33. van Loon K, Voor in 't holt AF, Vos MC. Clinical epidemiology of carbapenem-resistant

- Enterobacteriaceae: a systematic review and meta-analyses. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2017;(October):AAC.01730-17. Available from: <http://aac.asm.org/lookup/doi/10.1128/AAC.01730-17>
34. Tacconelli E, De angelis G, Cataldo M a., Pozzi E, Cauda R. Does antibiotic exposure increase the risk of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolation? A systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2008;61(1):26–38.
 35. Carmeli Y, Samore MH, Huskins C. The association between antecedent vancomycin treatment and hospital-acquired vancomycin-resistant enterococci: a meta-analysis. *Arch Intern Med* [Internet]. 1999;159(20):2461–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10665895>
 36. Falagas ME, Tansarli GS, Kapaskelis A, Vardakas KZ. Ertapenem use and antimicrobial resistance to group 2 carbapenems in Gram-negative infections: a systematic review. *Expert Rev Anti Infect Ther* [Internet]. 2013;11(1):69–78. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23428103>
 37. Righi E, Peri AM, Harris PN, Wailan AM, Liborio M, Lane SW, et al. Global prevalence of carbapenem resistance in neutropenic patients and association with mortality and carbapenem use: systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2016;1–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkw459>
 38. World Health Organization. Guidelines for the prevention and control of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* in health care facilities [Internet]. 1st ed. World Health Organization., editor. Geneva: World Health Organization; 2017. 1-76 p. Available from: <http://www.who.int/infection-prevention/publications/Guidelines-cre.pdf?ua=1>
 39. Australian Commission on Safety and Quality in Health Care. Recommendations for the control of Multi-drug resistant carbapenem resistant Enterobacteriaceae. Sidney; 2013.
 40. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L, Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. Management of multidrug-resistant organisms in health care settings, 2006. *Am J Infect Control* [Internet]. 2007 Dec;35(10 Suppl 2):S165-93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18068814>
 41. Tacconelli E, Cataldo M a., Dancer SJ, De Angelis G, Falcone M, Frank U, et al. ESCMID guidelines for the management of the infection control measures to reduce transmission of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in hospitalized patients. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20(S1):1–55.
 42. Wilson APR, Livermore DM, Otter JA, Warren RE, Jenks P, Enoch DA, et al. Prevention and control of multi-drug-resistant Gram-negative bacteria: recommendations from a Joint Working Party. *J Hosp Infect* [Internet]. The Healthcare Infection Society; 2015;44. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S019567011500314X>
 43. Calfee DP, Salgado CD, Milstone AM, Harris AD, Kuhar DT, Moody J, et al. Strategies to prevent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* transmission and infection in acute care hospitals: 2014 update. *Infect Control Hosp Epidemiol* [Internet]. 2014 Jul [cited 2014 Nov 21];35(7):772–96. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24915205>
 44. Muto C a, Jernigan J a, Ostrowsky BE, Richet HM, Jarvis WR, Boyce JM, et al. SHEA guideline for preventing nosocomial transmission of multidrug-resistant strains of *Staphylococcus aureus* and enterococcus. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2003;24(5):362–86.
 45. Centro Cochrane Iberoamericano. Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones [Internet]. 5.1.0. Higgins JP, Green S, editors. Barcelona: Centro Cochrane Iberoamericano; 2012. 1-639 p. Available from: www.cochrane-handbook.org
 46. Aboeela SW, Saiman L, Stone P, Lowy FD, Quiros D, Larson E. Effectiveness of barrier precautions and surveillance cultures to control transmission of multidrug-resistant organisms: A systematic review of the literature. *Am J Infect Control*. 2006;34(8):484–94.
 47. The Joanna Briggs Institute. The effectiveness of personal protective equipment at reducing the transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), and Vancomycin Resistant enterococci (VRE). 2009.
 48. European Centre for Disease Prevention and Control. Systematic review of the effectiveness of infection control measures to prevent the transmission of extended spectrum Enterobacteriaceae through cross-border transfer of patients [Internet]. 1st ed. European Centre for Disease Prevention and Control, editor. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2014. Available from: www.ecdc.europa.eu
 49. De Angelis G, Cataldo MA, De Waure C, Venturiello S, La Torre G, Cauda R, et al. Infection control and prevention measures to reduce the spread of vancomycin-resistant enterococci in hospitalized patients: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*

- [Internet]. 2014;69(5):1185–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24458513>
50. Lopez-Alcalde J, Conterno Lucieni O, Mateos-Mazón M, Guevara-Eslava M, Job-Neto F, Solà I. Gloves, gowns and masks for reducing the transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in the hospital setting. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2015;(2). Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD007087/abstract>
 51. Kullar R, Vassallo A, Turkel S, Chopra T, Kaye KS, Dhar S. Degowning the controversies of contact precautions for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: A review. *Am J Infect Control* [Internet]. Elsevier Inc; 2015 Sep 12;1–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajic.2015.08.003>
 52. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Contact Precautions for Patients Previously Positive for Antibiotic Resistant Organisms: Guidelines [Internet]. Ontario; 2015 [cited 2016 Nov 17]. Available from: https://www.cadth.ca/media/pdf/htis/jan-2015/RB0768_ARO_Screening_Final.pdf
 53. Harris AD, Pineles L, Belton B, Johnson JK, Shardell M, Loeb M, et al. Universal glove and gown use and acquisition of antibiotic-resistant bacteria in the ICU: a randomized trial. *JAMA* [Internet]. 2013 Oct 16 [cited 2016 Nov 17];310(15):1571–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24097234>
 54. Cooper BS, Stone SP, Kibbler CC, Cookson BD, Roberts JA, Medley GF, et al. Isolation measures in the hospital management of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): systematic review of the literature. *BMJ* [Internet]. 2004;329(7465):533. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=516101&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 55. Ho C, Lau A, Cimon K, Farrah K, Gardam M. Screening, Isolation, and Decolonization Strategies for Vancomycin-Resistant Enterococci or Extended Spectrum Beta-Lactamase Producing Organisms: A Systematic Review of the Clinical Evidence and Health Services Impact. Ottawa (ON); 2012.
 56. European Centre for Disease Prevention and Control. Systematic review of the effectiveness of infection control measures to prevent the transmission of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae through cross-border transfer of patients. Stockholm; 2014.
 57. Halcomb EJ, Griffiths R, Fernandez R. The role of patient isolation and compliance with isolation practices in the control of nosocomial MRSA in acute care. *Int J Evid Based Healthc*. 2008;6(2):206–24.
 58. Köck R, Becker K, Cookson B, Harbarth S, Kluytmans J, Mielke M, et al. Systematic literature analysis and review of targeted preventive measures to limit healthcare-associated infections by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Euro Surveill*. 2014;19:23–49.
 59. Cohen CC, Cohen B, Shang J. Effectiveness of contact precautions against multidrug-resistant organism transmission in acute care: a systematic review of the literature. *J Hosp Infect* [Internet]. Elsevier Ltd; 2015;90(4):275–84. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0195670115002108>
 60. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Discontinuation of Contact Precautions for Antibiotic Resistant Organisms: Clinical Evidence and Guidelines [Internet]. Ontario; 2013 [cited 2016 Nov 18]. Available from: https://www.cadth.ca/media/pdf/htis/jan-2013/RA0612_Discontinuation_of_Contact_Precautions_Final.pdf
 61. Loveday HP, Wilson J a., Kerr K, Pitchers R, Walker JT, Browne J. Association between healthcare water systems and *Pseudomonas aeruginosa* infections: A rapid systematic review. *J Hosp Infect* [Internet]. Elsevier Ltd; 2014;86(1):7–15. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhin.2013.09.010>
 62. Kizny Gordon AE, Mathers AJ, Cheong EYL, Gottlieb T, Kotay S, Walker AS, et al. The Hospital Water Environment as a Reservoir for Carbapenem-Resistant Organisms Causing Hospital-Acquired Infections-A Systematic Review of the Literature. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2017 May 15;64(10):1435–44. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28200000>
 63. L. McGinagle K, L. Gourlay M, B. Buchanan I. The Use of Active Surveillance Cultures in Adult Intensive Care Units to Reduce Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*– Related Morbidity, Mortality, and Costs: A Systematic Review. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2008;46(11):1717–25. Available from: <http://cid.oxfordjournals.org/lookup/doi/10.1086/587901>
 64. Loveday HP, Pellowe CM, Jones SRLJ, Pratt RJ. A systematic review of the evidence for interventions for the prevention and control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (1996-2004): report to the Joint MRSA Working Party (Subgroup A). *J Hosp Infect*.

- 2006;63(SUPPL. 1):45–70.
65. Tacconelli E, De Angelis G, de Waure C, Cataldo MA, Torre G La, Cauda R. Rapid screening tests for meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* at hospital admission: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* [Internet]. Elsevier Ltd; 2009;9(9):546–54. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(09\)70150-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(09)70150-1)
 66. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Screening, Isolation and Decolonization Strategies for Methicillin-Resistant *Staphylococcus Aureus*: A Review of the Clinical Evidence. Rapid Response Report: Summary with Critical Appraisal. Ontario; 2012.
 67. Derde LPG, Cooper BS, Goossens H, Malhotra-Kumar S, Willems RJL, Gniadkowski M, et al. Interventions to reduce colonisation and transmission of antimicrobial-resistant bacteria in intensive care units: An interrupted time series study and cluster randomised trial. *Lancet Infect Dis*. 2014;14(1):31–9.
 68. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Frequency of Rescreening of Patients Positive for Antibiotic Resistant Organisms: Clinical Evidence and Guidelines [Internet]. Ottawa (ON); 2015. Available from: https://www.cadth.ca/media/pdf/htis/dec-2014/RB0767_ARO_Rescreening_Long_Term_Final.pdf
 69. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Frequency of Rescreening of Patients Negative for Antibiotic Resistant Organisms: Clinical Evidence and Guidelines [Internet]. Ontario; 2014 [cited 2016 Nov 17]. Available from: https://www.cadth.ca/media/pdf/htis/dec-2014/RB0767_ARO_Rescreening_Long_Term_Final.pdf
 70. Glick S, Samson D, Huang E, Vats V, Weber S, Aronson N. Screening for Methicillin-Resistant *Staphylococcus Aureus* (MRSA) [Internet]. Rockville, MD; 2013. Report No.: 13–EHC043–EF. Available from: www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm.
 71. Polisena J, Chen S, Cimon K, McGill S, Forward K, Gardam M. Clinical Effectiveness of Rapid Tests for Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in Hospitalized Patients: a Systematic Review. *BMC Infect Dis* [Internet]. BioMed Central Ltd; 2011;11(1):336. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/11/336>
 72. Bar-Yoseph H, Hussein K, Braun E, Paul M. Natural history and decolonization strategies for ESBL/carbapenem-resistant Enterobacteriaceae carriage: systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2016;(June):dkw221. Available from: <http://www.jac.oxfordjournals.org/lookup/doi/10.1093/jac/dkw221> <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27317444>
 73. Schweizer M, Perencevich E, McDanel J, Carson J, Formanek M, Hafner J, et al. Effectiveness of a bundled intervention of decolonization and prophylaxis to decrease Gram positive surgical site infections after cardiac or orthopedic surgery: systematic review and meta-analysis. *BMJ* [Internet]. 2013;346(June):f2743. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3681273&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 74. Ammerlaan HSM, Kluytmans JAJW, Wertheim HFL, Nouwen JL, Bonten MJM. Eradication of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Carriage: A Systematic Review. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2009;48(7):922–30. Available from: <http://cid.oxfordjournals.org/lookup/doi/10.1086/597291>
 75. Gebreselassie HM, Lo Priore E, Marschall J. Effectiveness of meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* decolonization in long-term haemodialysis patients: a systematic review and meta-analysis. *J Hosp Infect* [Internet]. Elsevier Ltd; 2015;91(3):250–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26443485>
 76. Van Rijen M, Bonten M, Wenzel R, Kluytmans J. Mupirocin ointment for preventing *Staphylococcus aureus* infections in nasal carriers. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(4).
 77. Karanika S, Paudel S, Grigoras C, Kalbasi A, Mylonakis E. Clinical and Economic Outcomes from the Implementation of Hospital-based Antimicrobial Stewardship Programs: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2016;60(8):AAC.00825-16. Available from: <http://aac.asm.org/lookup/doi/10.1128/AAC.00825-16>
 78. de Bruin MA, Riley LW. Does vancomycin prescribing intervention affect vancomycin-resistant enterococcus infection and colonization in hospitals? A systematic review. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2007;7:24. Available from: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-34248204669&partnerID=tZOtx3y1>
 79. Davey P, Brown E, Charani E, Fenelon L, Gould IM, Holmes A, et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane database Syst Rev* [Internet]. 2013;4(5):CD003543. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18350758>
 80. Filice G, Drekonja D, Greer N, Butler M, Wagner B, MacDonald R, et al. Antimicrobial

- stewardship programs in inpatient settings: a systematic review. *Queri*. Washington, D.C; 2013. Report No.: 09–009.
81. Schuts EC, Hulscher MEJL, Mouton JW, Verduin CM, Stuart JWTC, Overdiek HWPM, et al. Current evidence on hospital antimicrobial stewardship objectives: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2016;
 82. Kaki R, Elligsen M, Walker S, Simor A, Palmay L, Daneman N. Impact of antimicrobial stewardship in critical care: a systematic review. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2011;66(6):1223–30. Available from: <http://www.jac.oxfordjournals.org/cgi/doi/10.1093/jac/dkr137>
 83. Zhang Y-Z, Singh S. Antibiotic stewardship programmes in intensive care units: Why, how, and where are they leading us. *World J Crit care Med* [Internet]. 2015;4(1):13–28. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4326760&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 84. Smith MJ, Gerber JS, Hersh a. L. Inpatient Antimicrobial Stewardship in Pediatrics: A Systematic Review. *J Pediatric Infect Dis Soc* [Internet]. 2015;4(4):1–9. Available from: <http://jpid.oxfordjournals.org/cgi/doi/10.1093/jpid/piu141>
 85. Araujo da Silva AR, Albernaz de Almeida Dias DC, Marques AF, Biscaia di Biase C, Murni IK, Dramowski A, et al. Role of antimicrobial stewardship programmes in children: A systematic review. *J Hosp Infect* [Internet]. Elsevier Ltd; 2017; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2017.08.003>
 86. Drekonja DM, Filice GA, Greer N, Olson A, MacDonald R, Rutks I, et al. Antimicrobial stewardship in outpatient settings: a systematic review. *Infect Control Hosp Epidemiol* [Internet]. 2015 Feb;36(2):142–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25632996>
 87. Zaky A. Interventions to prevent the acquisition of resistant Gram-negative bacteria in critically ill patients-A systematic review and meta-analysis. University of Washington; 2012.
 88. Daneman N, Sarwar S, Fowler R a., Cuthbertson BH. Effect of selective decontamination on antimicrobial resistance in intensive care units: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* [Internet]. Elsevier Ltd; 2013;13(4):328–41. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(12\)70322-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(12)70322-5)
 89. Derde LPG, Dautzenberg MJD, Bonten MJM. Chlorhexidine body washing to control antimicrobial-resistant bacteria in intensive care units: a systematic review. *Intensive Care Med* [Internet]. 2012;38(6):931–9. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00134-012-2542-z>
 90. Karki S, Cheng AC. Impact of non-rinse skin cleansing with chlorhexidine gluconate on prevention of healthcare-associated infections and colonization with multi-resistant organisms: a systematic review. *J Hosp Infect* [Internet]. Elsevier Ltd; 2012;82(2):71–84. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0195670112002186>
 91. Chen W, Li S, Li L, Wu X, Zhang W. Effects of daily bathing with chlorhexidine and acquired infection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant *Enterococcus*: a meta-analysis. *J Thorac Dis* [Internet]. 2013;5(7):518–24. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3755671&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 92. Organización Mundial de la Salud. Global action plan on antimicrobial resistance. [Internet]. WHO Press. Geneva; 2015. Available from: http://www.who.int/drugresistance/global_action_plan/en/
 93. Ministerio de Salud de Chile. Norma General Técnica 43-Racionalización del uso de Antimicrobianos en Atención Clínica.pdf. 43 Chile: Ministerio de Salud de Chile.; 1999 p. 1–13.
 94. Instituto de Salud Pública. Recomendaciones para detección de carbapenemasas en enterobacterias y *Pseudomonas aeruginosa*. Santiago de Chile; 2018.
 95. Ministerio de Salud de Chile. Precauciones Estándares para el Control de Infecciones en la Atención de Salud y Algunas Consideraciones sobre Aislamiento de Pacientes [Internet]. Chile: Programa de Control de Infecciones Asociadas a la Atención de Salud; 2013. Available from: <http://web.minsal.cl/portal/url/item/d8615b8fdab6c48fe04001016401183d.pdf>
 96. Shenoy ES, Paras ML, Noubary F, Walensky RP, Hooper DC. Natural history of colonization with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and vancomycin-resistant *Enterococcus* (VRE): a systematic review. *BMC Infect Dis* [Internet]. *BMC Infectious Diseases*; 2014;14(1):177. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/14/177>