



Universidad
Zaragoza

TRABAJO FIN DE MÁSTER

**Prevalencia, factores de riesgo e impacto clínico
de la colonización e infección por bacterias
multirresistentes en el paciente cirrótico crítico**

Prevalence, risk factors and clinical impact of
multiresistant bacteria colonization and infection in
the critical cirrhotic patient

Autor/es

Daniel Abad Baroja

Director/es

Sara Lorente Pérez

Facultad de Medicina

2017-2018

ÍNDICE

Resumen/Abstract.....	2
Introducción.....	6
- Infecciones bacterianas, cirrosis hepática y profilaxis antibiótica.....	6
- Resistencia antibiótica y bacterias multirresistentes.....	9
- Vigilancia de BMR y proyecto Resistencia Zero.....	11
Justificación del estudio.....	15
Hipótesis.....	16
Objetivos.....	16
Material y métodos.....	17
- Diseño y tipo de estudio.....	17
- Población de estudio.....	17
- Periodo de observación.....	17
- Variables a estudio.....	18
- Recogida de datos.....	18
- Análisis estadístico.....	19
- Consideraciones éticas.....	20
Resultados.....	21
Discusión.....	43
- Colonización por BMR.....	43
- Infección durante estancia en UCI.....	46
- Infecciones BMR durante estancia en UCI.....	47
- Impacto clínico de la colonización e infección por BMR y la mortalidad.....	48
- Impacto clínico de la colonización e infección BMR tras el alta de UCI.....	49
- Dificultades y limitaciones.....	50
- Investigaciones futuras.....	51
Conclusiones.....	52
Bibliografía.....	53

ABREVIATURAS

</>/≤/≥	Menor que / mayor que / menor o igual que / mayor o igual que
ACLF	Acute on chronic liver failure/fallo hepático agudo sobre crónico
AKI	Acute Kidney Injury/insuficiencia renal aguda
BLEE	Beta lactamasas de espectro extendido
BMR	Bacterias multirresistentes
ECDC	Centro europeo para la prevención y el control de enfermedades
ENVIN	Estudio Nacional de Vigilancia de la Infección Nosocomial
IC 95%	Intervalo de confianza al 95%
BMR	Bacteria multirresistente
pAMPC	Productoras de cefamicinasas plasmídicas
PBE	Peritonitis bacteriana espontánea
PROA	Programa de optimización de uso de antimicrobianos
OR	Odds Ratio
RZ	Resistencia Zero
SARM	<i>Staphylococcus Aureus</i> resistente a meticilina
SEIMC	Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica
UCI	Unidad de Cuidados Intensivos
vs	Versus

RESUMEN

Introducción y objetivos: Estudios recientes sugieren que la prevalencia de infecciones causadas por bacterias multirresistentes (BMR) está aumentando en la cirrosis hepática, de forma similar a la población general. Sin embargo, hay pocos datos sobre la tasa de colonización por BMR en la población cirrótica, los factores de riesgo para la misma y su impacto clínico real. Además, los patrones de resistencia pueden variar entre diferentes áreas y centros hospitalarios. El objetivo principal de nuestro estudio fue evaluar la prevalencia de colonización por BMR en los pacientes críticos con cirrosis hepática que requieren ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) en nuestro medio y estudiar los factores de riesgo implicados en la colonización por BMR. Los objetivos secundarios fueron analizar otros factores de riesgo que se relacionen con colonización, estudiar las prevalencias de infección y factores de riesgo asociados y analizar el impacto clínico de la colonización en estos pacientes.

Material y métodos: Estudio de cohortes retrospectivo en el que se incluyeron pacientes adultos con cirrosis hepática ingresados en la UCI de nuestro centro desde marzo de 2015 a agosto de 2018, y que habían sido sometidos a triple frotis (nasal/faríngeo/perineal) para estudio de colonización por BMR como parte del protocolo Resistencia Zero (RZ) en nuestro hospital.

Resultados: De los 169 pacientes con cirrosis hepática que ingresaron en la UCI en el periodo de estudio, 65 fueron sometidos a triple frotis para investigar colonización por BMR. 15 pacientes (23%) presentaron colonización por alguna BMR: 10 pacientes por enterobacterias productoras de betalactamasas –dos de ellos con colonización simultánea por *S. maltophilia*-, 3 pacientes por *S. aureus* resistente a meticilina y 4 pacientes presentaron colonización por *S. maltophilia*. La presencia de ≥ 3 factores de riesgo del proyecto RZ al ingreso en UCI y la profilaxis antibiótica se relacionaron de forma estadísticamente significativa con la colonización por BMR, mientras que la colonización/infección previa por BMR mostró diferencias que no lograron alcanzar la significación estadística. No se encontraron diferencias entre los pacientes colonizados y no colonizados para variables demográficas (edad/sexo), procedencia, índice de gravedad, días de estancia en UCI, tasa de infección ni mortalidad hospitalarias. La prevalencia de infección fue muy elevada en la población estudiada (67.7%), asociándose de forma significativa con los índices de gravedad, la procedencia no comunitaria, el número de días de estancia hospitalaria previo ingreso en UCI y el sexo, obteniendo como factor protector la toma de tratamiento antibiótico profiláctico. Un total de 15 pacientes adquirieron infección por BMR durante su estancia en UCI, asociándose de forma significativa al número de días de hospitalización previa, la administración de tratamiento antibiótico reciente y la colonización/infección previa por BMR (en este caso sin significación estadística). Destaca una concordancia del 100% entre el microorganismo BMR causante de la infección en UCI con el agente aislado en test triple frotis en la población colonizada al ingreso. La infección se asoció a una mayor mortalidad estadísticamente significativa en UCI, no así la colonización ni la infección por BMR. Los pacientes con colonización/infección por BMR no tuvieron un mayor riesgo de infección por BMR tras el alta ni una mayor mortalidad estadísticamente significativa.

Conclusiones: La colonización por BMR es muy frecuente en los pacientes con cirrosis hepática que ingresan en UCI en nuestra área. La presencia de al menos 3 factores de

riesgo contemplados en el proyecto RZ y la profilaxis antibiótica son factores de riesgo para la colonización por BMR en esta población. La colonización por BMR no aumenta el riesgo de infección hospitalaria ni parece impactar en la estancia en UCI o en la mortalidad hospitalaria de estos pacientes. Las infecciones y las infecciones por BMR son más prevalentes en los pacientes cirróticos que en la población general, sin que la infección por BMR tenga un impacto clínico significativo en la población a estudio.

Palabras clave: bacterias multirresistentes, colonización, infección, cirrosis hepática.

ABSTRACT

Background and aims: Recent studies suggest that the prevalence of infections caused by multidrug-resistant (MDR) bacteria is increasing in cirrhosis, as in the general population. However, there are limited data about prevalence, risk factors and clinical impact of colonization by MDR bacteria in the cirrhotic population. In addition, resistance patterns can differ between different areas and hospitals. The main objective of our study was to evaluate the prevalence of colonization by MDR bacteria in critical patients with cirrhosis who require admission to the Intensive Care Unit (ICU) in our area and to study the risk factors involved in colonization by MDR bacteria. The secondary objectives were to analyse other risk factors associated with colonization, to study prevalences of infection and risk factors related and to evaluate the clinical impact of colonization in these patients.

Material and methods: We conducted a retrospective study involving a cohort of adult patients with cirrhosis admitted to the ICU between March 2015 and August 2018 and who underwent triple swabs (nasal/pharyngeal/perineal) in order to investigate colonization by MDR bacteria, as a part of the *Zero Resistance* (ZR) protocol at our hospital.

Results: 169 cirrhotic patients were admitted to the ICU during the study period and 65 of them underwent triple swabs to investigate colonization by MDR bacteria. 15 patients (25%) were colonized by any MDR bacteria: 10 patients were colonized by extended-spectrum b-lactamase- producing Enterobacteriaceae (two of them presented double colonization with *Stenotrophomonas maltophilia*), 3 patients were colonized by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and 4 patients by *Stenotrophomonas maltophilia*. Presence of more than 3 risk factors from ZR protocol at the admission to the ICU and antibiotic prophylaxis were significantly related with MDR bacteria colonization, whereas previous MDR bacteria colonization/infection showed differences that failed to reach statistical significance. No differences were found between colonized and non-colonized patients for demographic variables (age / sex), origin, severity index, days of ICU stay, infection rate or hospital mortality. Prevalence of infection was very high in the study population (67.7%), significantly associated with severity indices, non-community origin, number of days of hospital stay after admission to the ICU and sex, obtaining as a protective factor taking prophylactic antibiotic treatment. A total of 15 patients acquired MDR infection during their stay in ICU, being significantly associated with the number of days of previous hospitalization, the administration of recent antibiotic treatment and the colonization / previous infection by MDR (in this case without statistical significance). There was a 100% concordance between the MDR microorganism causing the infection in the ICU and the agent isolated in the triple swab test in the colonized population at admission. The infection was associated with a statistically significant higher mortality in ICU, not colonization or MDR infection. Patients with MDR colonization / infection did not have an increased risk of MDR infection after discharge or a statistically significant higher mortality.

Conclusions: MDR bacteria colonization is frequent in patients with cirrhosis admitted to the ICU in our area. Previous colonization/infection by MDR bacteria, antibiotic

prophylaxis and/or the presence of at least 3 items from the *Zero Resistance* protocol are risk factors for MDR bacteria colonization in this population. However, colonization does not increase the risk of infection during hospitalisation, it does not extend the ICU stay, neither does it impact on mortality. Infections and MDR infections are more prevalent in cirrhotic patients than in general population, without the presence of MDR infection having a significant clinical impact in the study population.

Key words: multiresistant bacteria, colonization, infection, liver cirrhosis.

INTRODUCCIÓN

Infecciones bacterianas, cirrosis hepática y profilaxis antibiótica

Las infecciones bacterianas representan una complicación grave y frecuente de la cirrosis hepática, asociándose a una elevada morbilidad intrahospitalaria en dicha población. Juegan un papel muy importante en la práctica clínica de cualquier hepatólogo o médico internista que se enfrenta a este tipo de pacientes, ya que es una de las causas más frecuentes de hospitalización y a menudo precipitan el desarrollo de descompensaciones de esta enfermedad (hemorragia digestiva por varices, encefalopatía hepática, AKI) o causar descompensación en el paciente que ya presenta una cirrosis descompensada (resangrado digestivo por varices, síndrome hepato-renal, ACLF...) con mayor mortalidad si cabe.¹ De hecho, las infecciones son los principales precipitantes de ACLF en los países occidentales y pueden ocurrir incluso en los pacientes que tienen una cirrosis compensada, representando una causa importante de mortalidad en la población cirrótica con aproximadamente una mortalidad del 50%.²

La incidencia de infección bacteriana en pacientes con cirrosis hepática es superior a la de la población general.³ Estudios recientes estiman que hasta el 25-30% de los pacientes cirróticos presentan al ingreso o desarrollan a lo largo del mismo infección bacteriana, frente a una incidencia del 5-7% en la población general. Además se relaciona con un riesgo incrementado de muerte intrahospitalaria 4-5 veces mayor que en el paciente cirrótico no infectado y una incidencia 2 veces mayor de mortalidad por sepsis que en el paciente no cirrótico, alcanzando una mortalidad del 30-38% al mes, pudiendo llegar a superar el 70% si se asocia a shock séptico, y del 63% al año.¹⁻⁵

Los mecanismos responsables del mayor riesgo de infección en esta población incluyen entre otros:

- Disbacteriosis de la flora intestinal.
- Estado de inmunodeficiencia adquirida: alteraciones en la fagocitosis, capacidad bactericida, quimiotaxis y migración de macrófagos y neutrófilos,⁶ déficits en el sistema del complemento; disregulación de la expresión de HLA-DR en los monocitos.
- Sobrecrecimiento bacteriano intestinal.¹
- Translocación bacteriana por incremento de la permeabilidad intestinal.
- Alteraciones inmunitarias genéticas que pueden contribuir a un mayor riesgo de infecciones en el paciente cirrótico, en especial la peritonitis bacteriana espontánea (PBE)¹: variantes de NOD2 asociadas a alteración en el reconocimiento de estructuras de la pared de determinadas bacterias, teniendo un mayor riesgo de PBE y una supervivencia reducida; defecto en la función de opsonización-fagocitosis; polimorfismos de Toll-like receptor (TLR) también están asociados a un mayor riesgo de PBE.

- “Cytokine storm” caracterizada por una fase inicial durante el proceso séptico en la que se produce una hiperactivación de TNF- α e IL-6 mantenida por la falta ausencia de “feed-back” negativo en la vía TLR4 que contribuye a la aparición de fallo orgánico y que presenta una relación directa entre los niveles elevados de TNF- α e IL-6 en plasma y líquido ascítico con la aparición de AKI en la PBE. Además también pueden participar en el desarrollo de fallo orgánico el estrés oxidativo inducido por los neutrófilos y la producción de elastasa. Este estado proinflamatorio se sigue de inmunoparálisis con un Síndrome de Respuesta Anti-Inflamatoria que incrementa el riesgo de infección nosocomial y muerte.¹

Los principales factores de riesgo clínicos asociados con la incidencia de infección y su recurrencia son un índice de Child-Pugh alto, la hemorragia digestiva alta por varices, una concentración de proteínas baja en el líquido ascítico y un episodio previo de PBE.¹⁻⁵ La hospitalización, sobre todo si se asocia a procedimientos invasivos o requiere ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) también incrementa el riesgo de infección.⁷

Criterios clínicos y de laboratorio	Puntos		
	1	2	3
Encefalopatía	Nada	Grado 1-2	Grado 3-4
Ascitis	Nada	Leve-moderada	Severa-refractaria
Bilirrubina (mg/dL)	< 2	2-3	> 3
Albúmina	> 3.5	2.8-3.5	< 2.8
INR	< 1.7	1.7-2.3	> 2.3
Child-Pugh A = 5-6 puntos			
Child-Pugh B = 7-9 puntos			
Child-Pugh C = 10-15 puntos			

Anexo 1: Escala de Child-Pugh

Respecto al origen del proceso infeccioso, hasta el 60% de las infecciones son adquiridas en la comunidad y el 40% son de origen nosocomial,¹⁻⁵ adquiriendo gran relevancia de cara a optimizar el tratamiento antibiótico empírico el conocimiento del origen de la infección (infecciones adquiridas en la comunidad, infecciones asociadas a cuidados sanitarios e infecciones nosocomiales), ya que la mortalidad de las infecciones nosocomiales es mayor que aquellas adquiridas en la comunidad (25-48% vs 7-21%) al estar más comúnmente asociadas a bacterias multirresistentes (BMR).²

En cuanto al tipo de infección, las más frecuentes son la PBE e infecciones urinarias, seguida de infecciones respiratorias, celulitis y bacteriemia.¹⁻² Respecto al agente bacteriano implicado, las bacterias Gram negativas han sido clásicamente los gérmenes responsables de las mayorías de las infecciones, aislándose en el 53% de los procesos infecciosos agudos, seguidos de bacterias Gram positivas (47%) y *Candida* (7%), con una tasa de agentes BMR de aproximadamente 31%.¹

Al analizar los casos de PBE, se observa una incidencia de 1.5-3.5% en pacientes extrahospitalarios y hasta un 10% en pacientes intrahospitalarios,² en los que solamente en un 40-60% de las ocasiones se consigue aislar el germen causante del proceso infeccioso en los cultivos de líquido ascítico.¹ Una vez padecido un primer episodio de PBE, se debe pautar tratamiento antibiótico profiláctico al paciente, ya que el riesgo de recurrencia si no se lleva a cabo esta medida es extremadamente elevado (43% a los 6 meses, 69% al año y 73% a los 2 años),⁸ siendo el tratamiento inicial de elección el norfloxacino.^{2,8} De este modo, en aquellos pacientes con tratamiento profiláctico, la probabilidad de recurrencia de PBE en un año disminuye hasta el 20%.⁸ Otros tratamientos profilácticos razonables de segunda línea son el ciprofloxacino y el cotrimoxazol, aunque estos antibióticos poseen una biodisponibilidad amplia y actúan de forma sistémica, por lo que pierden el mecanismo de acción selectivo de descontaminación del tracto digestivo del norfloxacino.^{2,8} También se ha evidenciado que la toma de profilaxis antibiótica de forma intermitente contribuye a una rápida selección de organismos resistentes a quinolonas y por tanto a una pérdida de eficacia, por lo que las pautas de profilaxis intermitente deberían ser evitadas.^{2,8}

Además, en pacientes seleccionados con baja concentración de proteínas en el líquido ascítico (< 10-15 g/L), marcadores de enfermedad hepática avanzada (Child-Pugh \geq 9, bilirrubina sérica \geq 3 mg/dL) y/o disfunción circulatoria (creatinina sérica \geq 1.2 mg/dL, BUN \geq 25 mg/dL o sodio sérico \leq 130 mEq/L), la probabilidad de padecer en un año un primer episodio de PBE es del 61%, por lo que también debería pautarse tratamiento antibiótico profiláctico en este subtipo de población (disminuye riesgo de PBE en un año al 7%). En esta subpoblación también se objetivó la reducción de la probabilidad de desarrollar síndrome hepato-renal en un año (28% vs 41%) y un aumento en la supervivencia a los 3 meses (94% vs 62%).^{2,8}

La profilaxis antibiótica en el paciente cirrótico no sólo tiene como campo la prevención de la PBE, si no que también tiene una amplia indicación en el episodio agudo de hemorragia digestiva alta, reduciendo la incidencia de infecciones intrahospitalarias del 45% al 14% y asociando una disminución en el riesgo de resangrado a los 7 días (7% vs 34%) y una disminución en la mortalidad a los 28 días (13% vs 35%). En esta situación clínica, además de norfloxacino también se pueden emplear cefalosporinas de tercera generación (indicadas en pacientes con cirrosis avanzada, infección reciente por organismo resistente a quinolonas y/o aquellos que ya reciben tratamiento antibiótico profiláctico con quinolonas).^{2,8}

En los últimos años se han observado importantes cambios en la epidemiología de las infecciones bacterianas en pacientes con cirrosis hepática.^{8,9,10}

En primer lugar, a pesar del indudable beneficio del tratamiento antibiótico profiláctico para la prevención de la PBE, ha habido un aumento de las infecciones por microorganismos resistentes a quinolonas como consecuencia directa del uso prolongado de norfloxacino como profilaxis. A pesar de ello, estas infecciones en pacientes con cirrosis se tratan exitosamente con cefalosporinas de tercera generación (fármaco de elección como tratamiento empírico inicial²). Sin embargo, en los últimos

años ha aumentado la resistencia a estos antibióticos, lo que dificulta el tratamiento empírico inicial.

Otro cambio importante ha sido el aumento de infecciones por cocos Gram positivos, asociados sobre todo al uso de dispositivos intravasculares y pruebas invasivas.⁹

Por último, múltiples estudios recientes han mostrado un aumento en la incidencia de infecciones por bacterias multirresistentes en los últimos años (< 10% entre 1998-2000 a 23% entre 2010-2011 en unidades de hepatología en España), detectándose así mismo en series de casos hasta 11-45% de pacientes con PBE en los que se aíslan organismos resistentes a cefalosporinas de tercera generación (tratamiento empírico de elección)^{8,9} especialmente en infecciones de adquisición nosocomial, asociándose las infecciones por BMR a un incremento de riesgo de shock séptico, AKI y muerte.⁸

Los principales factores que han sido implicados en este cambio de la epidemiología de las infecciones son la alta frecuencia con la que los pacientes con cirrosis avanzada precisan de asistencia sanitaria y tratamiento antibiótico (bien para profilaxis de infecciones o tratamiento de éstas) y las frecuentes hospitalizaciones que requieren, muy a menudo asociadas a procedimientos invasivos.¹¹

Resistencia antibiótica y bacterias multirresistentes (BMR)

La resistencia antibiótica constituye un importante problema de salud pública debido a la gravedad de las infecciones que pueden causar los microorganismos multirresistentes, las dificultades para establecer un tratamiento empírico (e incluso dirigido) correcto, la facilidad para la dispersión y la ausencia de nuevos antibióticos activos frente a estos patógenos.¹²

En el año 2009, el Centro Europeo para la Prevención y el Control de Enfermedades (ECDC) estimó que en la Unión Europea aproximadamente 400.000 pacientes/año sufren infecciones causadas por BMR y unos 25.000 pacientes/año fallecen como consecuencia de una infección causada por este grupo de microorganismos. Se estima que el coste adicional generado en los enfermos con infecciones producidas por BMR varía entre los 6.000 y los 30.000 euros por paciente, con un coste aproximado de 1,5 billones euros/año (costes hospitalarios y pérdida de productividad).^{13,14}

La resistencia es un fenómeno natural, evolutivo y dinámico, que ha de estudiarse de forma permanente, puesto que varía con el tiempo, el lugar o las características de los pacientes.¹⁵ No obstante, cabe destacar las BMR más importantes (aunque no todas tengan igual relevancia en nuestro medio): *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, *Enterococcus spp* resistentes a vancomicina, enterobacterias (*Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*) productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), enterobacterias productoras de carbapenemasas, enterobacterias productoras de cefamicinas plasmídicas (pAMPc), *Pseudomonas aeruginosa* MR, *Acinetobacter baumannii* MR y *Stenotrophomonas maltophilia*.

Recientemente se ha publicado una propuesta para la definición estandarizada de multirresistencia (adquirida) en enterobacterias, *Pseudomonas aeruginosa* y

Acinetobacter baumannii, en la que, de una forma genérica, se define esta situación cuando existe resistencia a tres o más familias de antimicrobianos y que dicha resistencia tenga relevancia clínica (supone una dificultad para el tratamiento) y/o epidemiológica (puede producir brotes epidémicos por transmisión del mecanismo de resistencia). Las bacterias que sólo son sensibles a una o dos familias de antimicrobianos se consideran con resistencia extrema, y las que son resistentes a todos los antimicrobianos disponibles, panresistentes.¹⁶ Dos excepciones a esta definición son *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina y *Enterococcus spp.* resistente a vancomicina, en los que la resistencia se considera solo a un antibiótico. **Tabla 1**

BACTERIA	MARCADOR DE RESISTENCIA A ANTIBIÓTICOS
Bacterias grampositivas:	
▪ Staphylococcus aureus	Resistentes a meticilina (SARM)
▪ Enterococcus	Resistentes a vancomicina (ERV)
Bacterias gramnegativas:	
▪ Escherichia coli	Resistentes a cefalosporinas de 3ªG Resistentes a carbapenémicos
▪ Klebsiella spp.	Resistentes a cefalosporinas de 3ªG Resistentes a carbapenémicos
▪ Pseudomona aeruginosa	Resistentes a carbapenémicos
▪ Acinetobacter baumannii	Resistentes a imipenem

Tabla 1: Bacterias y marcadores de multiresistencia controlados en las muestras de vigilancia activa

Debido al impacto clínico que tienen las infecciones BMR, se han realizado en los últimos años numerosas campañas de concienciación y se han elaborado una serie de recomendaciones para disminuir su prevalencia y disminuir dicho impacto. **Tabla 2**

Prevención infección	Vacune
	Retire los catéteres
Diagnóstico/tratamiento eficaz	Adapte el tratamiento al agente patógeno
	Consulte a los expertos
Buen uso de antimicrobianos	Practique el control de los antimicrobianos
	Use datos locales
	Trate la infección, no la contaminación
	Trate la infección, no la colonización
	Sepa rechazar la vancomicina
Prevención transmisión	Deje de tratar si hay curación
	Aísle el agente patógeno
	Rompa la cadena

Tabla 2: Recomendaciones de la CDC (2005) para prevenir la resistencia a los antimicrobianos

Vigilancia de BMR y Proyecto Resistencia Zero

Las infecciones causadas por BMR generalmente acontecen en el medio hospitalario. Los pacientes ingresados en las UCI presentan una vulnerabilidad aumentada para desarrollar infecciones nosocomiales¹⁷ y son especialmente susceptibles de ser colonizados y/o infectados por BMR.¹⁸ En España, desde 1994, se recogen datos de infecciones en pacientes críticos mediante el registro para el Estudio Nacional de Vigilancia de la Infección Nosocomial (ENVIN-HELICS). Gracias a ello se conoce la evolución de sus tasas, la etiología y la sensibilidad de los microorganismos patógenos más frecuentes. Sin embargo, la difusión de la asistencia sanitaria fuera del hospital en los últimos años está llevando en la actualidad a la extensión de los patógenos resistentes a la población general.¹¹

La vigilancia de las BMR supone un reto para cualquier rama de la medicina y son objetivo de diferentes programas de prevención por parte de organismos internacionales como la Organización Mundial de la Salud (OMS), la Unión Europea (UE), el ECDC y los Centros de Vigilancia y el Control de las Enfermedades de Estados Unidos (CDC).

En España, la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología (SEIMC), la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) y la Sociedad Española de Medicina Preventiva y Salud Pública e Higiene (SEMPSPH) publicaron recientemente un documento de consenso denominado PROA (Programa de Optimización de uso de Antibióticos)¹⁹ y desde Abril de 2014 la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SMICYUC) ha puesto en marcha un proyecto llamado Resistencia Zero (RZ)²⁰ que tiene como objetivos primarios:

- Elaborar un paquete de recomendaciones en pacientes ingresados en servicios o unidades de críticos con el objetivo de disminuir la selección y/o diseminación de BMR en las UCI españolas. **Tabla 3**
De entre sus recomendaciones, dos hacen alusión a la toma de cultivos de vigilancia y su aislamiento preventivo a los pacientes que ingresen en la Unidad si cumplen alguno de los seis factores de riesgo incluidos en la lista de verificación. **Tabla 4**
- Reducir en un 20% la tasa de los pacientes en los que se identifica uno o más BMR de origen nosocomial intra-UCI.
- Describir el mapa de BMR en las unidades de pacientes críticos españolas, diferenciando las que se identifican en el momento de ingreso y las que aparecen a partir de las 48 horas de estancia en dichos servicios.

1. Identificar en cada UCI, al menos, un médico intensivista responsable del control de antibióticos.
2. Administrar de forma empírica antibióticos activos frente a BMR, solo en infecciones con respuesta sistémica compatible con sepsis grave o choque septicémico y alta sospecha de multirresistencia a partir de los factores de riesgo presentes y/o de la epidemiología local.
3. Identificar en cada UCI a una enfermera, al menos, como referente del proyecto RZ y responsable del control de las precauciones dirigidas a evitar la transmisión de las BMR.
4. Realizar una búsqueda activa de BMR en todos los pacientes en el momento de ingreso en la Unidad y, por lo menos, una vez a la semana a lo largo de toda su estancia.
5. Al ingreso de un paciente en la UCI, se cumplimentará una “lista de verificación” con el objetivo de identificar a aquellos con alto riesgo de ser portadores de BMR.
6. Controlar el cumplimiento de los diferentes tipos de precauciones que se deban dejar de aplicar: estándar o basadas en los mecanismos de transmisión (aislamientos).
7. Disponer de un protocolo actualizado de limpieza diaria y terminal de las habitaciones ocupadas por pacientes con BMR.
8. Elaborar una ficha/documento de limpieza del material clínico y de los aparatos de exploración existentes en la UCI, que son de uso común en los pacientes ingresados.
9. Incluir en la higiene diaria de los pacientes colonizados o infectados por BMR productos que contengan clorhexidina.
10. Ante la sospecha de un brote epidémico, se recomienda la tipificación molecular del microorganismo causante para conocer el clon/es responsable/s del brote y su trazabilidad.

Tabla 3: Recomendaciones incluidas en el proyecto “Resistencia Zero” (RZ) para disminuir los pacientes con aislamiento de bacterias multirresistentes (BMR) durante la estancia en la unidad de cuidados intensivos (UCI).

✓ Ingreso hospitalario >5 días en los tres meses previos.	SI NO
✓ Pacientes institucionalizados (prisión, centros sociosanitarios, residencias de ancianos, etc.).	SI NO
✓ Colonización o infección conocida por bacterias multirresistentes.	SI NO
✓ Antibioterapia mayor o igual a 7 días en el mes previo (especialmente cefalosporinas de 3 ^a -4 ^a generación, quinolonas y carbapenémicos).	SI NO
✓ Pacientes con insuficiencia renal crónica sometidos a hemodiálisis o diálisis peritoneal ambulatoria crónica.	SI NO
✓ Pacientes con patología crónica y alta incidencia de colonización/infección por BMR: fibrosis quística, bronquiectasias, úlceras crónicas, etc.	SI NO

Tabla 4: Factores de riesgo incluidos en la lista de verificación

En la literatura hay descritas indicaciones orientativas sobre la localización y la rentabilidad de las diferentes muestras de superficie para la investigación de BMR con fines epidemiológicos.²¹ **Tabla 5**

Organismo	Muestras clínicas				
	Heces/rectal	Perineal	Faringe	Nasal	Otras
SARM	+	+++	+++	++++	++
<i>Enterococcus</i> resistente a glucopéptidos	++++	++++	+	-	++
Enterobacterias BLEE	++++	++++	+	-	++
<i>Acinetobacter baumannii</i> multirresistente	++++	++	++++	-	+++
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> resistente a carbapenems	+	+++	++++	-	+++

Tabla 5: localización y rentabilidad de las diferentes muestras de superficie para la investigación de BMR

El proyecto RZ es un proyecto flexible, basado en recomendaciones guía que se pueden implantar de forma progresiva, adaptándolas a la realidad de cada centro y aprovechando los medios y las experiencias ya existentes.

En el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa el proyecto está implantado desde marzo de 2015 con la creación de un equipo multidisciplinar formado por médicos especialistas en medicina intensiva, epidemiología, medicina preventiva, enfermedades infecciosas y microbiología, enfermeras de medicina intensiva y de control de infecciones y representantes de la seguridad del paciente.

En nuestro hospital se realiza triple frotis basal (**nasal, rectal y de orofaringe**) a los pacientes que en el momento de ingreso en UCI presentan ≥ 2 factores de riesgo de colonización por BMR y posteriormente con periodicidad semanal hasta el alta de la UCI.

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

La colonización por BMR es un problema creciente en las UCIs de todo el mundo que ha suscitado diversas estrategias de prevención y vigilancia.

Estudios recientes sugieren que la prevalencia de infecciones causadas por BMR está aumentando en los pacientes con cirrosis hepática, de forma similar a lo que ocurre en la población general. Sin embargo, los datos sobre prevalencia, factores de riesgo e impacto clínico de la colonización por BMR en pacientes con cirrosis hepática son aún muy limitados. Además, los patrones de resistencia varían tanto geográfica como temporalmente, no sólo entre países, sino también entre hospitales de una misma área de salud, lo que dificulta el estudio de las mismas y la aplicabilidad de los proyectos en las distintas unidades.

Un estudio prospectivo reciente llevado a cabo por nuestro grupo entre febrero de 2010 y marzo de 2012 puso de manifiesto una elevada prevalencia de infección por BMR en los pacientes con cirrosis hepática descompensada que ingresaron en nuestra unidad, perteneciente a un centro terciario con trasplante hepático. El aislamiento de BMR fue especialmente frecuente en los pacientes con infección de origen nosocomial o asociada a cuidados sanitarios.²²

Aprovechando la sistematización de la búsqueda activa de BMR en la UCI desde que se implantó el proyecto RZ en nuestro centro, se puede analizar la prevalencia de colonización en esta población, así como los factores de riesgo asociados a la misma.

Los resultados de este análisis contribuirían a conocer el patrón epidemiológico de resistencia en nuestro hospital y por tanto ayudarían a guiar el tratamiento empírico en las infecciones de estos pacientes.

HIPÓTESIS

Los pacientes críticos con cirrosis hepática presentan una elevada prevalencia de colonización por BMR en el momento de su ingreso en UCI.

OBJETIVOS

Principal

- Evaluar la prevalencia de colonización por BMR en los pacientes críticos con cirrosis hepática que requieren ingreso en UCI en nuestro medio y estudiar los factores de riesgo implicados en la colonización por BMR.

Secundarios

- Analizar si existen otros factores de riesgo no incluidos en el proyecto RZ que se relacionen con colonización en esta población.
- Describir las características de los pacientes críticos con cirrosis hepática incluidos en el protocolo RZ en la UCI de nuestro centro hospitalario.
- Evaluar las prevalencias de infección e infección por BMR en el paciente cirrótico crítico y estudiar los factores de riesgo implicados.
- Evaluar el potencial impacto de la colonización y la infección por BMR en el desarrollo de infección y la mortalidad intrahospitalaria y extrahospitalaria.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño y tipo estudio

Estudio de cohortes históricas, retrospectivo y longitudinal en el que se analiza una cohorte de pacientes con cirrosis hepática que requirieron ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos y que fueron sometidos a triple frotis (faríngeo/nasal/rectal) para investigación de colonización por BMR.

El estudio ha sido realizado íntegramente en el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza, centro de tercer nivel que cuenta con un total de 800 camas y que atiende un área sanitaria de unos 400.000 habitantes en el período comprendido entre marzo de 2015 y agosto de 2018.

Población de estudio

Pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática ingresados en la UCI del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza entre marzo de 2015 y agosto de 2018, a los cuales se les realizó triple frotis nasal/faríngeo/rectal como parte del protocolo RZ en nuestro centro.

Criterios de inclusión:

Pacientes adultos (edad igual o superior a 18 años) con diagnóstico clínico-analítico o histológico de cirrosis hepática que requieren ingreso en la UCI y que cumplen ≥ 2 factores de riesgo para colonización por BMR según protocolo de RZ de nuestro hospital.

Criterios de exclusión:

Pacientes con duración del ingreso en UCI inferior a 48 horas, pacientes sometidos previamente a trasplante hepático y pacientes que no cumplen criterios para investigación de BMR mediante la realización de triple frotis.

Periodo de observación

Se recogerán datos de los pacientes con cirrosis hepática ingresados en la UCI del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa desde el 1 de marzo de 2015 hasta el 11 de agosto de 2018, realizando un seguimiento de los pacientes durante su hospitalización y en los 3 meses posteriores a la fecha de alta de UCI.

VARIABLES A ESTUDIO

Variable principal

Colonización por BMR al ingreso en UCI (identificación de BMR en el triple frotis basal realizado en las primeras 48 horas del ingreso en UCI).

Variables secundarias (cualitativas)

- ✓ Factores de riesgo incluidos en la lista de verificación del proyecto RZ:
 1. Ingreso hospitalario > 5 días en los 3 meses previos
 2. Antibioterapia ≥ 7 días en el mes previo
 3. Colonización o infección conocida por BMR
 4. Enfermedad renal crónica en hemodiálisis o diálisis peritoneal ambulatoria continua
 5. Institucionalización (prisión, centros socio-sanitarios, residencias de ancianos...)
 6. Patología crónica con alta incidencia de colonización/infección por BMR (fibrosis quística, bronquiectasias, úlceras crónicas, etc).

- ✓ Otros factores de riesgo:
 - Profilaxis antibiótica con norfloxacino y/o rifaximina
 - Diabetes mellitus
 - Toma de inhibidores de bomba de protones
 - Ingreso en UCI en los 3 meses previos
 - Infección en los 3 meses previos

Otras variables

Cualitativas: sexo, etiología de la cirrosis hepática, motivo de ingreso en UCI, servicio de procedencia, procedencia comunitaria/no comunitaria, inmunosupresión, infección hospitalaria, agentes infecciosos implicados, tipo de infección, concordancia BMR, muerte hospitalaria, infección en los 3 meses siguientes a la fecha de alta de UCI

Cuantitativas: edad, gravedad de la enfermedad hepática (Child-Pugh, MELD), índice APACHE-II, índice SOFA, días de hospitalización previa a ingreso en UCI, días de estancia en UCI, MELD al alta, días hasta aparición de evento infeccioso/fin de seguimiento tras alta de UCI.

RECOGIDA DE DATOS

Los datos clínico-analíticos se obtuvieron mediante la revisión de la historia clínica de los pacientes, consultando la aplicación ICIP (**Intellivue Clinical Information Portfolio**) donde se recoge la historia clínica del paciente al ingreso en UCI, así como la realización o no del triple frotis (nasal/faríngeo/perineal) para la investigación de BMR en el caso de

que el paciente cumpla **dos o más de los siguientes** criterios de la lista de verificación en el momento de ingreso en la Unidad. **Tabla 3**

La toma de muestras, transporte y conservación para los cultivos de vigilancia epidemiológica se realizaron siguiendo las recomendaciones generales de la SEIMC en su documento “Recogida, transporte y procesamiento general de las muestras en el laboratorio de Microbiología”.²³ Las muestras se cultivaron en medios selectivos para detectar bacterias entéricas y no entéricas MR. La colonización por BMR se consideró para guiar la terapia antibiótica y realizar medidas de aislamiento por contacto.

Las BMR que se monitorizaron son:

- *S. aureus* resistente a meticilina (SARM)
- Enterobacterias productoras de BLEE
- BMR productoras de pAMPc
- Enterobacterias productoras de carbapenemasas
- *Pseudomonas* productoras de carbapenemasas
- *Stenotrophomonas maltophilia*

Los datos de colonización por BMR se obtuvieron de la base de datos del Servicio de Microbiología del hospital.

Los datos de infección se obtuvieron de la base de datos del Servicio de Microbiología del hospital.

En el caso de infección por BMR, los microorganismos que se consideraron como tal fueron:

- *S. aureus* resistente a meticilina (SARM)
- Enterobacterias productoras de BLEE
- BMR productoras de pAMPc
- Enterobacterias productoras de carbapenemasas
- *Pseudomonas* productoras de carbapenemasas
- *Stenotrophomonas maltophilia*
- *Enterococcus faecium* y *faecalis* resistentes a glucopéptidos
- *S. epidermidis* resistente a Linezolid

Análisis estadístico

El análisis estadístico de los datos se llevó a cabo con el programa estadístico SPSS v22.0. En primer lugar, se realizó un análisis descriptivo de las variables a estudio. Para variables cualitativas se aportan frecuencias relativas y absolutas utilizando tablas de frecuencia y gráficos y para variables cuantitativas media y desviación estándar (DE).

Las variables cualitativas se compararon con el test de Chi-Cuadrado (χ^2) y las cuantitativas paramétricas con el test de la t de Student. Se estableció el nivel de significación estadística para un valor de $p < 0.05$ y un intervalo de confianza (IC) del 95%.

Consideraciones éticas

En este estudio se protege la confidencialidad de los pacientes ya que se creó una base de datos anonimizada en la que queda garantizada la disociación de los datos personales de los pacientes, de modo que la información obtenida no pueda ligarse en modo alguno con la persona de la que proviene. Los investigadores del estudio se comprometen a respetar la confidencialidad de los datos del paciente y velar por que se cumpla con lo establecido por la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal.

Para la recogida de datos del estudio no se recoge explícitamente el consentimiento del paciente al tratarse de un análisis retrospectivo no experimental y manejar siempre los datos bajo una estricta confidencialidad.

El estudio ha obtenido los permisos pertinentes del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa y en el momento de presentación de los resultados, está pendiente de aprobación por el Comité de Ética de la Investigación de la Comunidad Autónoma de Aragón (CEICA).

RESULTADOS

Durante el periodo estudiado, se identificaron un total de 169 pacientes con cirrosis hepática e ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) de nuestro hospital. De todos ellos, 73 pacientes (44.24%) cumplían criterios para la realización del triple frotis para investigar colonización por BMR en el momento de su ingreso en la Unidad; habiendo además otros 8 (4.85%) pacientes que a pesar de cumplir al menos 2 de dichos criterios no se obtuvo muestra para estudio de colonización por BMR, por lo que quedaron excluidos del análisis final, siendo finalmente la muestra a estudio de 65 pacientes (39.39%). **(Diagrama de flujo)**

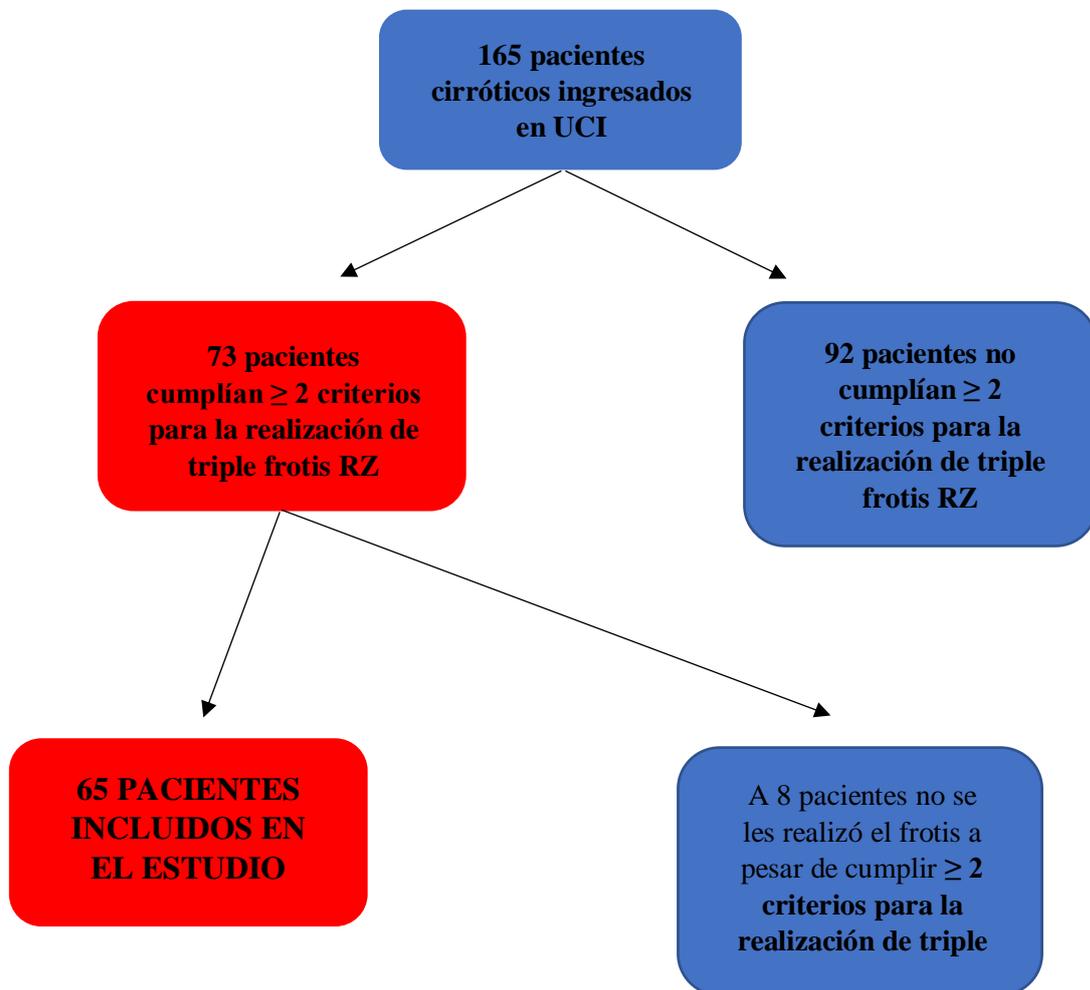


Diagrama de flujo: reclutamiento y pacientes incluidos y excluidos del estudio.

Características basales de la población a estudio

La edad media de la población del estudio (N=65) fue de 59 ± 10.53 años, tratándose de una muestra muy heterogénea en cuanto a edad (paciente de menor edad 29 años y paciente de mayor edad 82 años), con predominio de género masculino sobre el femenino (56 hombres y 9 mujeres).

La etiología más frecuente de la cirrosis fue la cirrosis alcohólica (55.4% del total), seguida de la cirrosis por Virus de la Hepatitis C (13.8%), criptogenética u otra etiología (desconocida, Cirrosis Biliar Primaria, hemocromatosis y Budd-Chiari. 10.8% del total), mixta por alcohol + VHC (9.2%), metabólica (9.2%) y Virus de la Hepatitis B (1.5%).

La mayoría de los pacientes presentaban una cirrosis hepática descompensada en el momento del ingreso (Child-Pugh B 33.8% pacientes y Child-Pugh C 63.1% pacientes); presentando tan sólo un 3.1% de los pacientes una cirrosis compensada (Child-Pugh A). En el momento de ingreso en la Unidad de Críticos, los pacientes presentaban una puntuación Child media de 10.34 ± 2.19 y un MELD medio de 22.83 ± 7.59 , por lo que se tratan de pacientes con cirrosis avanzada y mala función hepática al momento del ingreso.

Así mismo, algo más de la cuarta parte de los pacientes eran diabéticos (27.7%) y el 10.8% presentaban inmunosupresión por diversas causas (tratamientos quimioterápicos, infección por VIH, corticoterapia crónica y enfermedades hematológicas en tratamiento con fármacos biológicos)

El motivo de ingreso más frecuente fue el proceso infeccioso agudo, que supuso la causa de ingreso de un 24.6% de los pacientes, seguida de la intervención quirúrgica por Trasplante Hepático/TOH (23.1%), la Hemorragia Digestiva Alta/HDA (16.9%) y la encefalopatía hepática (4.6%), destacando no obstante el ingreso de hasta un 30.8% por causas variadas (insuficiencia respiratoria, parada cardio-respiratoria, insuficiencia hepática aguda, status epiléptico, cirugía programada y urgente, insuficiencia renal, fallo multiorgánico y colocación de TIPS).

En cuanto a la procedencia, el 32.3% de los pacientes eran de procedencia comunitaria (< 48 horas de hospitalización) y el 67.7% de procedencia no comunitaria (> 48 horas de hospitalización), con una estancia media hospitalaria previa al ingreso en UCI de 10.97 ± 11.68 días. De entre los Servicios de Hospitalización de procedencia, el Servicio de Digestivo aportó el 56.9% de los pacientes ingresados en UCI en la población estudiada, el Servicio de Medicina Interna el 10.8%, el Servicio de Cirugía General el 9.2% y el Servicio de Urgencias el 4.6%. El 18.4% procedían de otros servicios distintos a los anteriormente citados (Infecciosas, Radiología Intervencionista, UCI de otro hospital, Traumatología, Cirugía Vasculor y Cardiología).

El 35.4% tomaban algún tipo de profilaxis antibiótica en el momento del ingreso (norfloxacino, cotrimoxazol y/o rifaximina) y el 60% recibía tratamiento con inhibidores de la bomba de protones.

Otros índices de gravedad calculados al ingreso en UCI fueron el índice APACHE-II (puntuación media de 18.52 ± 8.24) y el índice de SOFA en aquellos pacientes cuyo motivo de ingreso fue un proceso infeccioso agudo (puntuación media 9.5 ± 3.21).

Todos estos datos se recogen en la **Tabla 6**.

PACIENTES CON CH Y ESTUDIO BASAL BMR		
N=65		
	n	%
Edad (años)	59 ± 10.53 (29-82)	
Género (Hombre/Mujer)	56 / 9	86.2 / 13.8
Etiología Cirrosis Hepática		
- Alcohólica	36	55.4
- VHC	9	13.8
- VHB	1	1.5
- Mixta (alcohol + VHC)	6	9.2
- Metabólica (NASH)	6	9.2
- Criptogénica-Otras	7	10.8
Child-Pugh		
- A	2	3.1
- B	22	33.8
- C	41	63.1
Puntos Child-Pugh	10.34 ± 2.19	
MELD	22.83 ± 7.59	
Diabetes Mellitus	18	27.7
Inmunosupresión	7	10.8
Ingesta IBP	39	60
Profilaxis antibiótica	23	35.4
- Norfloxacino	7	10.8
- Cotrimoxazol	1	1.5
- Rifaximina	19	29.2
Motivo Ingreso UCI		
- HDA	11	16.9
- Infección	16	24.6
- Encefalopatía	3	4.6
- TOH	15	23.1
- Otros	20	30.8
Procedencia		
- Comunitario	21	32.3
- No comunitario	44	67.7
Servicio de procedencia		
- Digestivo	37	56.9
- Cirugía	6	9.2
- Medicina Interna	7	10.8
- Urgencias	3	4.6
- Otros	12	18.4
Estancia Hospitalaria (días estancia previos a Ingreso en UCI)	10.97 ± 11.68	
SOFA al ingreso (si infección)	9.5 ± 3.21	
APACHE-II al ingreso	18.52 ± 8.24	

Tabla 6: características basales de la población a estudio.

Entre los criterios que son considerados como factores de riesgo relacionados con la colonización por BMR, los pacientes estudiados habían tenido ingreso hospitalario reciente el 98.5%, permanecían institucionalizados el 4.6%, habían sufrido colonización y/o infección por BMR en los 6 meses previos a su ingreso en UCI el 27.7%, se les había administrado antibioterapia recientemente al 76.9%, permanecían en tratamiento renal sustitutivo (hemodiálisis o diálisis peritoneal) el 3.1% y el 56.9% eran considerados pacientes crónicos susceptibles de colonización por BMR.

Además, se analizaron en este estudio otros dos criterios: haber presentado infección en los 3 meses previos (73.8% de los pacientes) y haber estado ingresado en una Unidad de Cuidados Intensivos en los 3 meses previos (23.1% de los pacientes).

Todos estos datos se recogen en la **Tabla 7**.

FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS CON LA COLONIZACIÓN POR BMR		
N=65		
	n	%
Ingreso hospitalario > 5 días en los 3 meses previos	64	98.5
Institucionalización	3	4.6
Colonización/Infección por BMR en los 6 meses previos	18	27.7
Antibioterapia > 7 días en el mes previo	50	76.9
Enfermedad renal crónica (hemodiálisis/diálisis peritoneal)	2	3.1
Paciente crónico susceptible de colonización por BMR	37	56.9
Infección en los 3 meses previos	48	73.8
Ingreso en UCI en los 3 meses previos	15	23.1

Tabla 7: factores de riesgo relacionados con la colonización por BMR que cumplía la población a estudio al ingreso

De los 65 pacientes de los que disponemos datos, 50 muestras resultaron negativas y 17 muestras resultaron positivas para 15 pacientes (23.08%), presentando 2 de ellos doble colonización por BMR. **Figura 1**.

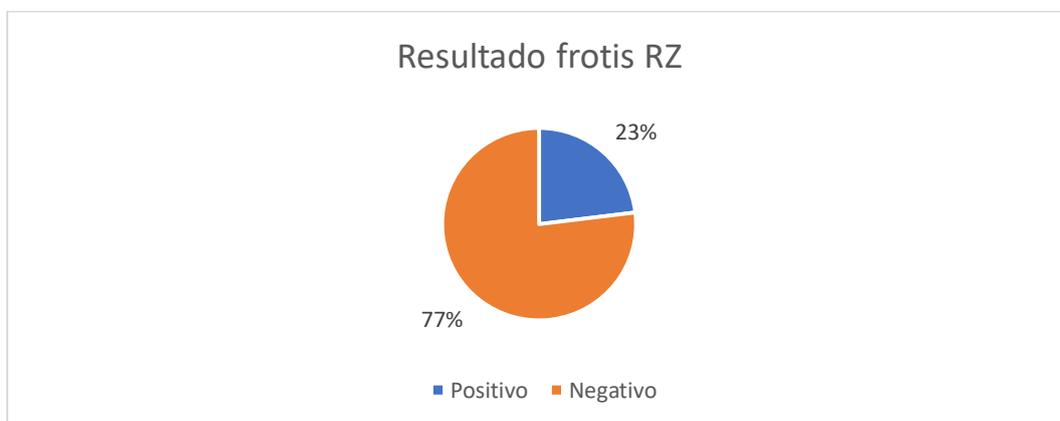


Figura 1: Estudio de pacientes colonizados por BMR al ingreso

Entre los agentes multirresistentes aislados, las enterobacterias BLEE supusieron el 66.7% con un total de 10 casos, de los cuales 6 se correspondían con *E coli* (40% del total), 3 con *Klebsiella pneumoniae* (20% del total) y 1 con *Citrobacter freundii* (6.7% del total); los organismos SARM supusieron el 20% con un total de 3 casos y *Stenotrophomonas maltophilia* se aisló en 4 casos (26.7% del total). **Tabla 8 y Figura 2.**

AGENTE BMR	n	%
SARM	3	20
BLEE	10	66.7
- E coli	6	40
- Klebsiella pneumoniae	3	20
- Citrobacter freundii	1	6.7
pAMPc	0	0
Enterobacterias productoras de carbapenemasas	0	0
Pseudomonas productoras de carbapenemasas	0	0
Stenotrophomonas maltophilia	4	26.7
1 BMR	13	86.7
≥ 2 BMR	2	13.3

Tabla 8: agentes BMR aislados en triple frotis de programa RZ con resultado positivo

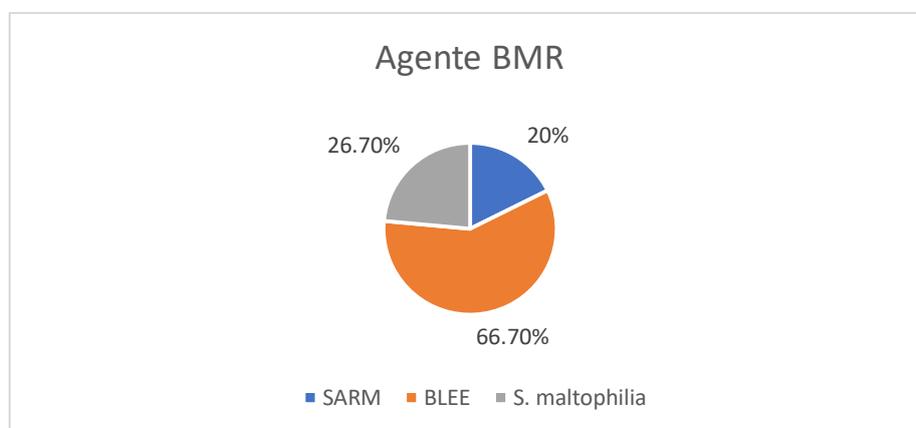


Figura 2: agentes BMR aislados en triple frotis de programa RZ con resultado positivo

Analizando los criterios que son considerados como factores de riesgo relacionados con la colonización por BMR en subpoblaciones según el resultado positivo o negativo del triple frotis RZ, identificamos datos similares entre las dos subpoblaciones para cada factor de riesgo a excepción de la colonización y/o infección por BMR en los 6 meses previos al ingreso en UCI (46.7% en aquellos pacientes con resultado del frotis positivo vs 22% en aquellos pacientes con resultado de frotis negativo) y la consideración de pacientes crónicos susceptibles de colonización por BMR (73.3% en aquellos pacientes con resultado del frotis positivo vs 52% en aquellos pacientes con resultado de frotis negativo). También se objetivan datos similares entre las 2 subpoblaciones al analizar

los otros dos criterios incluidos en nuestro estudio (infección < 3 meses e ingreso en UCI < 3 meses). **Tabla 9.**

	COLONIZADOS N=15	NO COLONIZADOS N=50
Ingreso hospitalario > 5 días en los 3 meses previos	15 (100%)	49 (98%)
Institucionalización	1 (6.7%)	2 (4%)
Colonización/Infección por BMR en los 6 meses previos	7 (46.7%)	11 (22%)
Antibióterápia > 7 días en el mes previo	12 (80%)	38 (76%)
Enfermedad renal crónica (hemodiálisis/diálisis peritoneal)	1 (6.7%)	1 (2%)
Paciente crónico susceptible de colonización por BMR	11 (73.3%)	26 (52%)
Infección en los 3 meses previos	11 (73.3%)	37 (74%)
Ingreso en UCI en los 3 meses previos	3 (20%)	12 (24%)

Tabla 9: factores de riesgo relacionados con la colonización por BMR que cumplía la población a estudio al ingreso según resultado frotis Resistencia Zero positivo o negativo.

De los 65 pacientes incluidos en el estudio, se desglosó a la muestra en función del número de factores de riesgo que cumplían al ingreso en UCI y se analizó en dependencia del resultado positivo o negativo del triple frotis RZ. 28 de los 65 pacientes (43.1%) únicamente cumplían 2 factores de riesgo, de los cuales 2 arrojaron resultado de frotis positivo (13.3% del total de colonizados y 7.14% dentro de la población con 2 factores de riesgo); 16 pacientes (24.6%) cumplieron 3 factores de riesgo, de los cuales presentaron resultado de frotis positivo 5 (33.3% del total de colonizados y 32.25% dentro de la población con 3 factores de riesgo); 13 pacientes (20%) presentaban 4 factores de riesgo, de los cuales 4 obtuvieron resultado de frotis positivo (20% del total de colonizados y 30.77% dentro de la población con 4 factores de riesgo) y 8 pacientes (12.3%) cumplían 5 factores de riesgo, de los cuales 4 mostraron resultado de frotis positivo (26.7% del total de colonizados y 50% dentro de la población con 5 factores de riesgo). No hubo ningún paciente que presentara ≥ 6 puntos al mismo tiempo. **Tabla 10.**

PUNTOS RESISTENCIA ZERO AL INGRESO			
Ptos RZ	Total (N=65)	Colonizados (n=15)	No colonizados (n=50)
2	28 (43.1%)	2 (13.3%)	26 (52%)
3	16 (24.6%)	5 (33.3%)	11 (22%)
4	13 (20%)	4 (26.7%)	9 (18%)
5	8 (12.3%)	4 (26.7%)	4 (8%)
≥ 6	0	0	0
Media \pm S	3.02 \pm 1.07	3.67 \pm 1.05	2.82 \pm 1

Tabla 10: frecuencia de colonización y media de puntos RZ en función del número de factores de riesgo

Relación entre factores de riesgo y puntos RZ con la probabilidad de colonización por BMR

Se utilizaron tablas de contingencia 2x2 con test de Chi cuadrado con cada uno de los factores de riesgo incluidos en la lista de verificación, resumiéndose dichos resultados en la **Tabla 11**.

Al analizar estadísticamente los factores de riesgo no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ningún factor.

De los pacientes a los que se realizó el frotis RZ al ingreso, prácticamente el 100% en ambos grupos estuvieron ingresados recientemente, por lo que no se pudo analizar dicho factor.

Entre los pacientes institucionalizados (n=3), 1 arrojó resultado de frotis positivo (33.33% vs 66.67%), aunque sin hallar significación estadística. OR 1.7; IC 95% (0.14-20.33).

Entre los pacientes con colonización y/o infección por BMR previa (n=18), 7 (38.89%) presentaron frotis positivo, sin alcanzar no obstante la significación estadística (p=0.061). OR 3.102; IC 95% (0.92-10.46).

Hasta el 76.92% de los pacientes incluidos en el estudio habían sido tratados con antibióticos previamente, adquiriendo colonización en el 24% de dicho subgrupo, sin mostrar tampoco diferencias significativas. OR 1.263; IC (0.3-5.24).

De los pacientes en tratamiento renal sustitutivo (n=2), el 50% obtuvo resultado de frotis positivo, sin encontrar significación estadística al comparar ambos grupos. OR 3.5; IC 95% (0.21-59.59).

Encontramos 37 pacientes con patología crónica con riesgo de colonización, de los cuales 11 (29.73%) presentaron resultado de frotis positivo, también sin hallar diferencias significativas entre ambos grupos. OR 2.538; IC 95% (0.71-9.05).

Los otros dos factores analizados (infección < 3 meses y estancia en UCI en los 3 meses previos), además de no presentar diferencias significativas, mostraron neutralidad en el riesgo para desarrollar la colonización por BMR (Odds Ratio 0.966 y 0.792 respectivamente). **Tabla 11**.

También se realizó análisis estadístico entre el número de puntos RZ al ingreso y la probabilidad de colonización por BMR al ingreso, hallando diferencias estadísticamente significativas entre la población con colonización por BMR y la que no presentó colonización (p=0.006).

Así mismo, se analizó dicha relación entre colonización por BMR y puntos RZ desglosando la población a estudio entre aquellos que únicamente presentaban 2 puntos RZ al ingreso con aquellos que tenían ≥ 3 puntos, hallando significación estadística

entre ambos ($p=0.008$) con una OR 7.042 (IC 95% [1.44-34.48]) a favor del grupo con \geq puntos. **Tabla 12.**

FACTORES DE RIESGO RESISTENCIA ZERO					
Variable	Colonizados (n=15)	No colonizados (n=50)	p	Odds Ratio	IC 95%
Ingreso > 5 días en 3 meses previos	15 (100%)	49 (98%)	p=0.581	-	-
Institucionalización	1 (6.7%)	2 (4%)	p=0.666	1.714	0.14-20.33
Colonización/infección BMR 6 meses previos	7 (46.67%)	11 (22%)	p=0.061	3.102	0.92-10.46
ATB > 7 días mes previo	12 (80%)	38 (76%)	p=0.747	1.263	0.3-5.24
ERC (HD/DP)	1 (6.7%)	1 (2%)	p=0.359	3.5	0.21-59.59
Paciente crónico	11 (73.3%)	26 (52%)	p=0.143	2.538	0.71-9.05
Infección < 3 meses	11 (73.3%)	37 (74%)	p=0.959	0.966	0.26-3.57
Ingreso UCI < 3 meses	3 (20%)	12 (24%)	p=0.747	0.792	0.19-3.28

Tabla 11: análisis estadístico entre factores de riesgo relacionados con la colonización por BMR y resultado de frotis RZ al ingreso

NÚMERO FACTORES RIESGO RESISTENCIA ZERO					
	Colonizados (n=15)	No colonizados (n=50)	p	Odds Ratio	IC 95%
Ptos RZ	3.67 ± 1.05	2.82 ± 1	p=0.006	-	-
2 ptos RZ	2 (13.3%)	26 (52%)	-	-	-
≥ 3 ptos RZ	13 (86.7%)	24 (48%)	p=0.008	7.042	1.44-34.48

Tabla 12: análisis estadístico entre puntos RZ y colonización. También se realiza análisis según subgrupos en dependencia de número de puntos RZ al ingreso.

Relación entre otros factores de riesgo analizados y probabilidad de colonización por BMR al ingreso

Respecto a otros factores de riesgo estudiados, observamos que los pacientes que estaban recibiendo profilaxis de infección con antibiótico sistémico (norfloxacino, rifaximina o cotrimoxazol), presentaron un riesgo de colonización significativamente superior al de los pacientes que no recibían profilaxis antibiótica ($p=0.023$). OR 3.857; IC 95% (1.16-12.8).

De forma similar, los pacientes que recibían tratamiento con inhibidor de la bomba de protones presentaron con mayor frecuencia resultado positivo en el estudio de

portadores, aunque esta diferencia no llegó a alcanzar la significación estadística (p=0.229). OR 2.16; IC 95% (0.6-7.72).

También se encuentra una mayor proporción de pacientes con antecedente de Diabetes Mellitus dentro del grupo de colonizados por BMR sin alcanzar la significación estadística (p=0.578. OR 1.42. IC 95% [0.41-4.95]) y en aquellos de procedencia no comunitaria si se compara con aquellos de procedencia comunitaria, también sin hallar diferencias significativas (p=0.594. OR 1.417. IC 95% [0.39-5.12]).

No se encontraron diferencias al analizar la edad, el género, la inmunosupresión, el motivo de ingreso, los días de hospitalización previos al ingreso en UCI ni los índices de gravedad al ingreso (Child-Pugh, MELD, APACHE-II y SOFA). **Tabla 13.**

Tampoco se hallaron diferencias estadísticamente significativas al comparar los días de estancia hospitalaria previos al ingreso en UCI con el riesgo de colonización de 1 único agente BMR vs ≥ 2 agentes BMR. **Tabla 14.**

	COLONIZADOS (n=15)	NO COLONIZADOS (n=50)	p	Odds Ratio	IC 95%
Edad	55.92 \pm 7.38	59.23 \pm 11.037	p=0.296	-	-
Género			p=0.077	-	-
- Hombre	15 (100%)	41 (82%)			
- Mujer	0	9 (8%)			
DM	5 (33.3%)	13 (26%)	p=0.578	1.42	0.41-4.95
Inmunosupresión	1 (6.7%)	6 (12%)	p=0.559	0.52	0.06-4.73
Profilaxis ATB	9 (60%)	14 (28%)	p=0.023	3.857	1.16-12.8
- Norfloxacino	3 (20%)	4 (8%)	p=0.189	2.875	0.56-14.6
- Cotrimoxazol	0	1 (2%)	p=0.581	0.766	0.67-0.88
- Rifaximina	7 (46.7%)	12 (24%)	p=0.09	2.771	0.83-9.24
Ingesta IBP	11 (73.3%)	28 (56%)	p=0.229	2.16	0.6-7.72
Ptos Child	10.93 \pm 2.764	10.16 \pm 1.993	p=0.234	-	-
MELD	24.07 \pm 9.138	22.46 \pm 7.132	p=0.477	-	-
Motivo Ingreso	-	-	p=0.372	-	-
Procedencia			p=0.594	1.417	0.39-5.12
- Comunitario	4 (26.7%)	17 (34%)			
- No comunitario	11 (73.3%)	33 (66%)			
Días Hosp	16.2 \pm 14.537	9.4 \pm 10.353	p=0.108	-	-
SOFA	11.25 \pm 1.708	9.11 \pm 3.376	p=0.238	-	-
APACHE-II	17.4 \pm 8.034	18.88 \pm 8.355	p=0.549	-	-

Tabla 13: Otros factores de riesgo analizados según resultado frotis RZ

Nº agentes BMR colonizadores	Días Hospitalización previos a ingreso en UCI	
	Nº días	p
1 BMR	18 ± 14.725	p=0.235
≥ 2 BMR	4.5 ± 6.364	

Tabla 14: Análisis estadístico entre nº días de hospitalización antes de ingreso en UCI con colonización por 1 o más agentes BMR

Características y resultados durante la estancia en UCI e infecciones

La población a estudio tuvo un periodo de estancia en UCI de 8.05 ± 7.89 días, mientras que si desglosamos ese periodo de estancia en dependencia del resultado del frotis de RZ, obtenemos una estancia media en el grupo de pacientes colonizados de 5.2 ± 4.07 días y una estancia de 8.9 ± 8.567 en el grupo de pacientes no colonizados, obteniendo una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ($p=0.025$. IC 95% de la diferencia 0.478-6.922). **Tablas 15 y 16.**

	Colonizados	No colonizados	p
Días estancia UCI	5.2 ± 4.07	8.9 ± 8.567	p=0.025

Tabla 15: análisis estadístico entre nº de días de estancia en UCI en dependencia de resultado de frotis RZ positivo o negativo

Un total de 44 pacientes (67.7%) presentaron al menos un proceso infeccioso agudo durante el ingreso, entre los cuales 8 pacientes (18.18% del total de pacientes con infección durante el ingreso) tenían resultado de frotis positivo y 36 (81.82%), resultado negativo.

Se detectaron 61 infecciones entre dichos 44 pacientes, desarrollando 11 infecciones (18.03% del total de infecciones durante el ingreso) aquellos pacientes colonizados por BMR y 50 (81.97%), aquellos con resultado negativo.

En referencia al origen de la infección, el foco más frecuente fue el respiratorio (26.2%), seguido de la bacteriemia (21.3%), abdominal (19.7%), ITU (13.1%), herida quirúrgica (4.9%) y otro (14.7%). En este subgrupo aparecen infecciones de origen biliar, desconocido, endocarditis y celulitis). Desglosando según resultado de frotis RZ en pacientes colonizados vs no colonizados, presentan similares resultados en infecciones de origen respiratorio (27.2% vs 24%), mientras que se objetivan diferencias entre los demás focos: abdominal (27.2% vs 18%), herida quirúrgica (9.1% vs 4%), ITU (9.1% vs 14%), bacteriemia (27.2% vs 20%) y otro foco (0% vs 20%), sin observarse sin embargo significación estadística entre ambos grupos ($p=0.918$).

Entre los agentes bacterianos aislados (un total de 67), se detectaron 13 (19.4%) en los pacientes colonizados y 54 (80.6%) en los no colonizados, destacando como agentes

causales *E faecalis*, *E faecium*, *E coli*, *K pneumoniae*, *S aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Stenotrophomonas maltophilia*, sin hallar diferencias significativas entre los grupos de pacientes colonizados vs no colonizados (p=0.827). **Tabla 16.**

CARACTERÍSTICAS ESTANCIA EN UCI			
	Total	Colonizados (n=15)	No colonizados (n=50)
Días estancia UCI	8.05 ± 7.89	5.2 ± 4.07	8.9 ± 8.567
Infecciones	44 Pacs (67.7%) 61 infecciones	8 Pacs (53.3%) 11 infecciones	36 Pacs (72%) 50 infecciones
- Abdominal	12 (19.7%)	3 (27.2%)	9 (18%)
- Respiratoria	16 (26.2%)	3 (27.2%)	12 (24%)
- Herida IQ	3 (4.9%)	1 (9.1%)	2 (4%)
- ITU	8 (13.1%)	1 (9.1%)	7 (14%)
- Bacteriemia	13 (21.3%)	3 (27.2%)	10 (20%)
- Otras	9 (14.7%)	0	10 (20%)
Agente infecciones	67 aislados	13 aislados	54 aislados
- <i>E. faecalis</i>	2 (2.9%)	0	2 (3.7%)
- <i>E. faecium</i>	12 (17.9%)	3 (23%)	9 (16.7%)
- <i>E. coli</i>	7 (10.4%)	1 (7.7%)	6 (11.1%)
- <i>K. pneumoniae</i>	4 (5.9%)	2 (15.4%)	2 (3.7%)
- <i>S. aureus</i>	7 (10.4%)	2 (15.4%)	5 (9.2%)
- <i>P. aeruginosa</i>	4 (5.9%)	2 (15.4%)	2 (3.7%)
- <i>S. maltophilia</i>	1 (1.5%)	0	1 (1.9%)
- Otros	21 (31.3%)	1 (7.7%)	20 (37%)
- Desconocido	9 (13.4%)	2 (15.4%)	7 (13%)

Tabla 16: Características de las infecciones desarrolladas durante estancia en UCI

Al analizar a los pacientes ingresados en dependencia de si han desarrollado o no infección durante su estancia en UCI, obtenemos resultados interesantes:

Se evidencia significación estadística (p=0.026) al comparar la presencia de infección y el género (hombre/mujer), con mayor riesgo de padecer infección bacteriana en el caso del género femenino.

Respecto a otros factores de riesgo estudiados, observamos que los pacientes que estaban recibiendo profilaxis de infección con antibiótico sistémico (norfloxacino, rifaximina o cotrimoxazol), presentaron un riesgo de infección menor que aquellos que no recibían profilaxis antibiótica, siendo esta diferencia estadísticamente significativa (p=0.011. OR 0.25. IC 95% [0.08-0.75]).

Analizando la aparición de infección durante la estancia en UCI respecto a la procedencia del paciente (comunitaria/no comunitaria), se evidencia una diferencia estadísticamente significativa (p=0.003) a desarrollar infección entre la población no comunitaria respecto a la comunitaria, con una OR=5.185 (IC 95% [1.67-16.01]).

Del mismo modo, también se visualizan diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de pacientes infectados vs pacientes no infectados para presentar un proceso infeccioso agudo durante la estancia en UCI al analizar nº de días de estancia hospitalaria previos a ingreso en UCI (13.48 ± 12.31 vs 5.71 ± 8.238 respectivamente, con una $p=0.004$), índice de MELD (24.32 ± 8.09 vs 19.71 ± 5.38 con una $p=0.009$) e índice APACHE-II (19.93 ± 8.33 vs 15.5 ± 7.345 con una $p=0.046$).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de pacientes infectados y no infectados al compararlos según la edad ($p=0.170$), Diabetes Mellitus ($p=0.059$), inmunosupresión ($p=0.053$), tratamiento con inhibidor de la bomba de protones ($p=0.448$), puntos de Child-Pugh al ingreso ($p=0.145$) y nº de días de estancia en UCI ($p=0.069$). **Tabla 17.**

	INFECCIÓN (n=44)	NO INFECCIÓN (n=21)	P	Odds Ratio	IC 95%
Edad	59.78 ± 10.61	55.95 ± 9.61	$p=0.170$	-	-
Género			$p=0.026$	-	-
- Hombre	35 (79.55%)	21 (100%)			
- Mujer	9 (20.45%)	0			
DM	9 (20.54%)	9 (42.86%)	$p=0.059$	0.343	0.11-1.06
Inmunosupresión	7 (15.91%)	0	$p=0.053$	-	-
Profilaxis ATB	11 (25%)	12 (57.14%)	$p=0.011$	0.25	0.08-0.75
- Norfloxacino	3 (6.8%)	4 (19.05%)	$p=0.137$	0.311	0.06-1.54
- Cotrimoxazol	0	1 (4.76%)	$p=0.145$	-	-
- Rifaximina	10 (22.73%)	9 (42.86%)	$p=0.095$	0.392	0.13-1.19
Ingesta IBP	25 (56.81%)	14 (66.67%)	$p=0.448$	0.658	0.22-1.95
Ptos Child	10.61 ± 2.26	9.76 ± 1.97	$p=0.145$	-	-
MELD	24.32 ± 8.09	19.71 ± 5.38	$p=0.009$	-	-
Procedencia			$p=0.003$	5.185	1.67-16.01
- Comunitario	9 (20.45%)	12 (57.14%)			
- No comunitario	35 (79.55%)	9 (42.86%)			
Días Hosp	13.48 ± 12.31	5.71 ± 8.283	$p=0.004$	-	-
Días UCI	9.07 ± 8.849	5.9 ± 4.888	$p=0.069$	-	-
APACHE-II	19.93 ± 8.33	15.5 ± 7.345	$p=0.046$	-	-

Tabla 17: Análisis estadístico entre presencia de infección durante estancia en UCI y otros factores

Características y resultados durante la estancia en UCI e infecciones por BMR

En la población de estudio, un total de 15 pacientes (23.07% de la muestra) presentaron infecciones por BMR, entre los cuales 5 (7.69% del total de pacientes, 33.33% de los pacientes infectados por BMR y 33.33% de los pacientes colonizados al ingreso) se correspondían con pacientes colonizados por BMR al ingreso y 10 (15.38% del total de

pacientes, 66.67% de los pacientes infectados por BMR y 20% de los pacientes no colonizados al ingreso) con pacientes que no presentaban colonización por BMR al momento del ingreso, no mostrando diferencias estadísticamente significativas entre presentar colonización por BMR al ingreso y desarrollar infección por BMR durante la estancia en UCI, aunque sí reflejando cierta tendencia hacia ello ($p=0.282$. OR 2. IC 95% [0.56-7.17]). **Tabla 18 y Figura 3**

Así mismo, de los 15 pacientes que presentan infección por BMR durante el ingreso, en 5 pacientes se detectan al menos 2 agentes infecciosos BMR como causantes del cuadro, siendo 2 pacientes en el grupo de colonizados (40% del total de infecciones producidas por al menos 2 agentes BMR y suponiendo el 40% de los pacientes con infección por BMR en el grupo de pacientes colonizados) y 3 pacientes en el grupo de no colonizados (60% del total de infecciones producidas por al menos 2 agentes BMR y suponiendo el 30% de los pacientes con infección por BMR en el grupo de pacientes no colonizados al ingreso).

Entre los agentes BMR aislados ($n=17$), se detectaron 7 (41.18% del total de agentes BMR) en el grupo de 5 pacientes que presentaban colonización por BMR al ingreso y 10 (58.82% del total de agentes BMR) en el grupo de 10 pacientes que no presentaron colonización al ingreso. Destacan como agentes causales SARM, enterobacterias BLEE, enterobacterias pAMPc, enterobacterias productoras de carbapenemasas, *Pseudomonas aeruginosa* productora de carbapenemasas, *Stenotrophomonas maltophilia* y *E faecium* resistente a vancomicina, sin hallar diferencias significativas entre los grupos de pacientes colonizados vs no colonizados ($p=0.194$).

De los pacientes que presentaban colonización por BMR al ingreso y que posteriormente desarrollaron infección por BMR durante su estancia en UCI, hubo una concordancia del 100% entre los agentes BMR colonizadores e infecciosos. **Tabla 19.**

RELACIÓN COLONIZACIÓN-INFECCIÓN BMR UCI					
	Colonizados (n=15)	No colonizados (n=50)	P	Odds Ratio	IC 95%
Infección BMR	5 (33.33%)	10 (20%)	$p=0.282$	2	0.56-7.17
- 1 BMR	3 (60%)	7 (70%)	$p=0.699$	0.643	0.07-6.05
- ≥ 2 BMR	2 (40%)	3 (30%)	$p=0.699$	1.556	0.16-14.7

Tabla 18: Análisis estadístico entre pacientes con colonización BMR al ingreso y desarrollo de infección BMR durante estancia en UCI

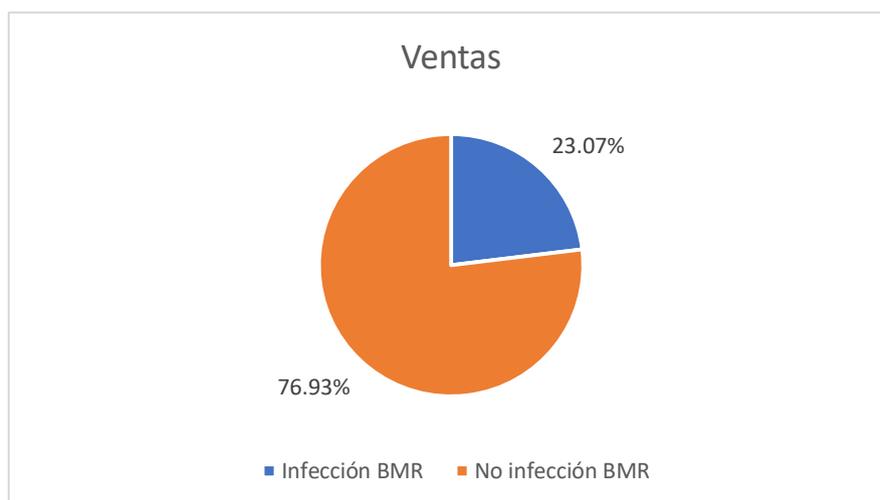


Figura 3: Pacientes con infección BMR durante estancia en UCI

CARACTERÍSTICAS ESTANCIA EN UCI			
	Total	Colonizados (n=15)	No colonizados (n=50)
Días estancia UCI	8.05 ± 7.89	5.2 ± 4.07	8.9 ± 8.567
Infecciones BMR	15 (23.07%)	5 (33.3%)	10 (20%)
- 1 BMR	10 (66.7%)	3 (60%)	7 (70%)
- ≥ 2 BMR	5 (33.3%)	2 (40%)	3 (30%)
Agente BMR	17 aislados	7 aislados	10 aislados
- SARM	3 (17.6%)	2 (28.6%)	1 (10%)
- BLEE	5 (29.4%)	3 (42.8%)	2 (20%)
- pAMPc	5 (29.4%)	2 (28.6%)	3 (30%)
- Enterobacterias	0	0	0
- Pseudomonas	0	0	0
- <i>S. maltophilia</i>	1 (5.9%)	0	1 (10%)
- <i>E. faecium</i>	1 (5.9%)	0	1 (10%)
- Otras	2 (11.7%)	0	2 (20%)
Concordancia BMR	-	5 (100%)	-

Tabla 19: Características de las infecciones BMR desarrolladas durante estancia en UCI

Al analizar a los pacientes ingresados en dependencia de si han desarrollado o no infección durante su estancia en UCI, obtenemos los siguientes resultados: **Tabla 20**

Se evidencia significación estadística ($p=0.024$) al comparar la estancia media hospitalaria previa a ingreso en UCI entre los pacientes que presentan infección por BMR durante su estancia en UCI respecto de los que no presentan infección BMR (18.87 ± 15.19 vs 8.6 ± 9.36 respectivamente).

Respecto a otros factores de riesgo estudiados, observamos que los pacientes de procedencia no comunitaria presentan una mayor tendencia a desarrollar infecciones BMR respecto de los pacientes de procedencia comunitaria, aunque sin mostrar diferencias estadísticamente significativas ($p=0.073$. OR 3.984. IC 95% [0.81-19.62]).

Los demás factores analizados entre el grupo de pacientes con infección BMR y los que no la presentaban, tampoco mostraron diferencias estadísticamente significativas: edad ($p=0.439$), género ($p=0.101$), Diabetes Mellitus ($p=0.101$), inmunosupresión ($p=0.559$), profilaxis antibiótica ($p=0.850$), tratamiento con inhibidor de la bomba de protones ($p=0.229$), Child-Pugh ($p=0.887$), MELD ($p=0.577$), nº de días de estancia en UCI ($p=0.440$), SOFA ($p=0.945$) y APACHE-II ($p=0.911$).

	INFECCIÓN BMR (n=15)	NO INFECCIÓN BMR (n=50)	p	Odds Ratio	IC 95%
Edad	60.48 ± 12.08	57.95 ± 9.93	p=0.439	-	-
Género			p=0.101	-	-
- Hombre	11 (73.33%)	45 (90%)			
- Mujer	4 (26.67%)	5 (10%)			
DM	3 (20%)	15 (30%)	p=0.448	0.583	0.14-2.37
Inmunosupresión	1 (6.67%)	6 (12%)	p=0.559	0.524	0.06-4.73
Profilaxis ATB	5 (33.33%)	18 (36%)	p=0.850	0.889	0.26-3.00
- Norfloxacino	2 (13.33%)	5 (10%)	p=0.715	1.385	0.24-7.98
- Cotrimoxazol	0	1 (2%)	p=0.581	-	-
- Rifaximina	4 (26.67%)	15 (30%)	p=0.803	0.848	0.23-3.1
Ingesta IBP	7 (46.67%)	32 (64%)	p=0.229	0.492	0.15-1.58
Ptos Child	10.27 ± 2.57	10.36 ± 2.1	p=0.887	-	-
MELD	23.8 ± 8.85	22.54 ± 7.25	p=0.577	-	-
Procedencia			p=0.073	3.984	0.81-19.62
- Comunitario	2 (13.33%)	19 (38%)			
- No comunitario	13 (86.67%)	31 (62%)			
Motivo Ingreso	-	-	p=0.220	-	-
Días Hosp	18.87 ± 15.19	8.6 ± 9.36	p=0.024	-	-
Días UCI	10.07 ± 12.43	7.44 ± 5.96	p=0.440	-	-
SOFA	9.57 ± 2.51	9.47 ± 3.58	p=0.945	-	-
APACHE-II	18.73 ± 7.6	18.46 ± 8.5	p=0.911	-	-

Tabla 20: Análisis estadístico entre presencia de infección BMR durante estancia en UCI y otros factores

Se analiza así mismo en la población que presenta infección BMR durante estancia en UCI en subgrupos, desglosando aquellos pacientes que presentan infección por 1 único agente BMR de los que presentan infección por 2 o más agentes BMR, comparando dichos subgrupos entre sí con la estancia media hospitalaria antes de ingreso en UCI y con el nº de días de estancia en UCI, sin hallar diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. **Tabla 21**

Nº agentes BMR en infectados	Días Hospitalización		Días estancia UCI	
	Nº días	p	Nº días	p
1 BMR	18.9 ± 16.37	p=0.991	6.4 ± 11.587	p=0.108
≥ 2 BMR	18.8 ± 14.307		17.40 ± 11.76	

Tabla 21: Análisis estadístico entre nº días de hospitalización antes de ingreso en UCI y nº de días de estancia en UCI con infección por 1 o más agentes BMR

A pesar de no existir diferencias estadísticamente significativas entre la presencia de colonización por BMR al ingreso con el desarrollo de infección por BMR durante la estancia en UCI, se analiza la relación entre los factores de riesgo RZ con el riesgo de desarrollar infección BMR, obteniendo los siguientes resultados: **Tabla 22**

Prácticamente el 100% de los pacientes ingresados en UCI habían tenido ingreso hospitalario reciente, por lo que no se pudo evaluar dicha relación. De igual manera ocurre al intentar evaluar el factor institucionalización y tratamiento renal sustitutivo, ya que los pacientes que cumplen dichos criterios son muy pocos y no alcanzarían la significación estadística.

El antecedente de colonización/infección BMR en los 6 meses previos no mostró diferencias significativas ($p=0.061$), aunque sí una tendencia positiva hacia dicha hipótesis; OR 3.102; IC 95% (0.92-10.46).

La administración de tratamiento antibiótico reciente sí que se asoció de manera significativa con un mayor riesgo de desarrollar infección BMR en UCI ($p=0.016$) con OR=1.429 e IC 95% (1.19-1.71).

En los pacientes que cumplían criterios de considerarse paciente crónico susceptible de colonización por BMR, encontramos que dicho factor se muestra como un factor protector a la hora de relacionarlo con el riesgo de desarrollar infección BMR en nuestra muestra (OR 0.281; IC 95% [0.08-0.95]) con una significación estadística $p=0.035$.

Las otras dos variables estudiadas tampoco alcanzan la significación estadística, mostrando no obstante el factor infección reciente tendencia a asociarse a mayor riesgo de infección BMR en UCI (OR 2.786; IC 95% [0.56-13.89]).

Por último, también se compara el número de puntos RZ al ingreso con el riesgo de presentar infección BMR en UCI, desglosándolo igualmente entre pacientes que presentan 2 puntos RZ y pacientes que presentan 3 o más puntos RZ, comparándolos del mismo modo con el riesgo de infección BMR. Todas estas diferencias resultan estadísticamente no significativas. **Tabla 23**

RELACIÓN ENTRE FACTORES DE RIESGO RESISTENCIA ZERO (previo a ingreso en UCI) Y RIESGO INFECCIÓN BMR					
	Infección BMR (n=15)	No infección BMR (n=50)	p	Odds Ratio	IC 95%
Ingreso > 5 días en 3 meses previos	15 (100%)	49 (98%)	p=0.581	-	-
Institucionalización	0	3 (6%)	p=0.331	-	-
Colonización/infección BMR 6 meses previos	7 (46.67%)	11 (22%)	p=0.061	3.102	0.92-10.46
ATB > 7 días mes previo	15 (100%)	35 (70%)	p=0.016	1.429	1.19-1.71
ERC (HD/DP)	0	2 (4%)	p=0.431	-	-
Paciente crónico	5 (33.33%)	32 (64%)	p=0.035	0.281	0.08-0.95
Infección < 3 meses	13 (86.67%)	35 (70%)	p=0.198	2.786	0.56-13.89
Ingreso UCI < 3 meses	3 (20%)	12 (24%)	p=0.747	0.792	0.19-3.28

Tabla 22: Análisis estadístico entre factores de riesgo RZ con desarrollo de infección BMR durante estancia en UCI

RELACIÓN ENTRE NÚMERO FACTORES RIESGO RESISTENCIA ZERO Y RIESGO DE INFECCIÓN BMR					
	Infección BMR (n=15)	No infección BMR (n=50)	p	Odds Ratio	IC 95%
Ptos RZ	3.27 ± 1.1	2.94 ± 1.058	p=0.302	-	-
2 ptos RZ	5 Pacs (33.33%)	23 Pacs (46%)	-	-	-
≥ 3 ptos RZ	10 Pacs (66.67%)	27 Pacs (54%)	p=0.385	1.704	0.51-5.708

Tabla 23: Análisis estadístico entre nº de puntos RZ e infección BMR en UCI. También se analiza por subgrupos según nº de puntos RZ con el riesgo de infección BMR.

Impacto clínico de la colonización e infección y mortalidad

De los pacientes estudiados, 24 fallecieron durante su estancia en UCI (36.9% del total) y otros 5 pacientes fallecieron en los tres meses siguientes al alta de UCI (29 fallecidos en total; 44.6%).

La edad media los pacientes fallecidos fue de 63.45 ± 7.432 y la de los pacientes que no fallecieron de 55.35 ± 10.803 , encontrando diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p=0.002$).

Del mismo modo, también se encuentran diferencias estadísticamente significativas ($p=0.001$) al comparar la mortalidad según el género, observando mayor mortalidad entre el género femenino.

Al analizar otros factores, observamos una mayor mortalidad entre los pacientes de procedencia no comunitaria vs comunitaria (OR 21.905; IC 95% [2.699-177.750]), número de días de estancia hospitalaria y de UCI y según los índices de gravedad (Child-Pugh, MELD y APACHE-II), mostrando todos ellos diferencias estadísticamente significativas.

También se evidencian diferencias estadísticamente significativas ($p=0.001$) a la hora de analizar el motivo de ingreso en UCI con la mortalidad, encontrando una mayor mortalidad en aquellos pacientes cuyo motivo de ingreso fue un proceso infeccioso agudo o un episodio de hemorragia digestiva alta.

Las demás variables estudiadas no mostraron diferencias de manera significativa (Diabetes Mellitus, inmunosupresión, profilaxis antibiótica y tratamiento con inhibidores de la bomba de protones).

Todos estos datos se pueden visualizar en la **Tabla 24**

	MUERTE UCI (n=24)	NO MUERTE UCI (n=41)	p	Odds Ratio	IC 95%
Edad	63.45 ± 7.432	55.35 ± 10.803	p=0.002	-	-
Género			p=0.001	20.000	2.311-173.109
- Hombre	16 (66.67%)	40 (97.56%)			
- Mujer	8 (33.33%)	1 (2.44%)			
DM	4 (16.67%)	14 (34.15%)	p=0.129	0.386	0.110-1.350
Inmunosupresión	3 (12.5%)	4 (9.75%)	p=0.731	1.321	0.270-6.479
Profilaxis ATB	6 (25%)	17 (41.46%)	p=0.180	0.471	0.155-1.433
- Norfloxacino					
- Cotrimoxazol					
- Rifaximina					
Ingesta IBP	14 (58.33%)	25 (60.97%)	p=0.834	0.896	0.321-2.499
Ptos Child	11.38 ± 2.30	9.73 ± 1.911	p=0.003	-	-
MELD	26.38 ± 8.032	20.76 ± 6.576	p=0.003	-	-
Procedencia			p=0.000	21.905	2.699-177.750
- Comunitario	1 (4.17%)	20 (48.78%)			
- No comunitario	23 (95.83%)	21 (51.22%)			
Motivo Ingreso	-	-	p=0.001	-	-
Días Hosp previa	14.67 ± 10.865	8.80 ± 11.735	p=0.050		
Días UCI	11.88 ± 10.707	5.80 ± 4.451	p=0.013	-	-
SOFA	10.14 ± 3.820	8.38 ± 1.302	p=0.132	-	-
APACHE-II	23.70 ± 9.138	15.55 ± 6.00	p=0.000	-	-

Tabla 24: Análisis estadístico entre varios factores y mortalidad en UCI.

Se analiza la relación entre la colonización por BMR al ingreso con la mortalidad en UCI y la estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (incluyendo análisis de mortalidad entre subgrupo de pacientes con colonización por 1 único agente BMR con aquellos

colonizados por 2 o más agentes BMR), excepto la estancia en UCI, como ya se ha explicado anteriormente. **Tablas 25 y 26**

Relación entre colonización por BMR, mortalidad y estancia en UCI					
	Colonizados (n=15)	No colonizados (n=50)	P	Odds Ratio	IC 95%
Mortalidad (n=24)	4 (26.67%)	20 (40%)	p=0.348	0.545	0.152-1.955
Nº días UCI	5.20 ± 4.074	8.90 ± 8.567	p=0.025	-	-

Tabla 25: Análisis entre colonización por BMR con mortalidad y número de días de estancia en UCI

Nº agentes BMR colonizadores	Mortalidad en UCI	
	Nº fallecimientos (n=24)	p
1 BMR	4 (100%)	p=0.360
≥ 2 BMR	0	

Tabla 26: Análisis entre subgrupos de pacientes según nº de agentes BMR colonizadores y mortalidad en UCI

Del mismo modo, se analiza la relación entre la presencia de infección durante estancia en UCI con la mortalidad en UCI, observando una mayor mortalidad en aquellos pacientes infectados (OR 5.478; IC 95% [1.409-21.30]) que alcanza la significación estadística (p=0.009). También se analiza la estancia media en UCI entre aquellos pacientes infectados vs no infectados, visualizando una tendencia a una mayor estancia en aquellos pacientes que presentan infección, aunque sin alcanzar diferencias estadísticamente significativas. **Tabla 27**

Relación entre infección, mortalidad y estancia en UCI					
	Infección (n=44)	No infección (n=21)	p	Odds Ratio	IC 95%
Mortalidad (n=24)	21 (47.73%)	3 (14.29%)	p=0.009	5.478	1.409-21.30
Nº días UCI	9.07 ± 8.849	5.90 ± 4.888	p=0.069	-	-

Tabla 27: Análisis entre presencia de infección durante estancia en UCI y mortalidad en UCI

Por último, se analiza de forma similar la relación entre la presencia de infección BMR durante estancia en UCI con la mortalidad en UCI, observando una mayor mortalidad en aquellos pacientes que desarrollan infección BMR, aunque sin alcanzar significación estadística. También se observa mismos resultados al comparar infección BMR con número de días de estancia en UCI. **Tabla 28**

Tampoco se encuentran diferencias estadísticamente significativas al comparar subgrupos de pacientes con infección BMR según número de agentes BMR implicados con la mortalidad en UCI. **Tabla 29**

Relación entre infección por BMR, mortalidad y estancia en UCI					
	Infección (n=15)	No infección (n=50)	p	Odds Ratio	IC 95%
Mortalidad (n=24)	7 (46.67%)	17 (34%)	p=0.373	1.699	0.527-5.48
Nº días UCI	10.07 ± 12.43	7.44 ± 5.963	p=0.440	-	-

Tabla 28: Análisis entre infección BMR con mortalidad y número de días de estancia en UCI

Nº agentes BMR en infectados		Mortalidad en UCI		
	Nº fallecimientos (n=24)	P	Odds Ratio	IC 95%
1 BMR (n=10)	4 (16.67%)	p=464	2.250	0.251-20.131
≥ 2 BMR (n=5)	3 (12.5%)			

Tabla 29: Análisis entre subgrupos de pacientes según nº de agentes BMR de infección y mortalidad en UCI

Impacto clínico de la colonización e infección BMR tras el alta de UCI

En el seguimiento posterior al alta de UCI (seguimiento de 3 meses), se objetivan infecciones producidas por BMR en 13 pacientes, con un total de 21 infecciones y 18 agentes aislados, entre los que destacan por orden de frecuencia enterobacterias BLEE (22.2%), enterobacterias pAMPc (16.7%), *Pseudomonas aeruginosa* productora de carbapenemasas (11.1%), SARM (5.5%), *Stenotrophomonas maltophilia* (5.5%) y otros agentes BMR (38.9%, encontrando en dicho grupo especialmente *S epidermidis* resistente a Linezolid y *S epidermidis* resistente a cloxacilina).

Dichas infecciones BMR post-alta presentan una concordancia con los agentes aislados por colonización o infección BMR durante ingreso del 38.5%.

En relación con el origen de la infección, destaca el foco urinario (28.6%), bacteriemia (28.6%), abdominal (14.3%) y posteriormente respiratorio, herida quirúrgica y otro foco (9.5% cada uno).

El tiempo medio transcurrido hasta la aparición del evento fue de 17.15 ± 12.29 días y la mortalidad post-alta fue de 5 pacientes (12.2% de los supervivientes al alta).

Cuando se desglosan estos datos según la presencia de colonización BMR al ingreso o no, destaca entre las variables estudiadas las diferencias entre los focos infecciosos, la concordancia entre BMR (mayor en los pacientes colonizados) y el tiempo medio transcurrido hasta la aparición del evento (menos días transcurridos hasta aparición de infección en el subgrupo de pacientes colonizados), no obteniendo sin embargo significación estadística. **Tabla 30**

SEGUIMIENTO POST-ALTA UCI						
	Total (N=41)	Colonizados (n=11)	No colonizados (n=30)	p	Odds Ratio	IC 95%
MELD Alta	13.32 ± 4.89	11 ± 2.65	14.03 ± 5.23	-	-	
Infección BMR post	13 Pacs (31.7%) 21 infecciones	4 Pacs (36.4%) 5 infecciones	9 (30%) 16 infecciones	p=0.698	1.333	0.31-5.72
- 1 BMR		4 (100%)	6 (66.7%)			
- 2 BMR	10 (76.9%) 3 (23.1%)	0	3 (33.3%)			
Agente BMR	18 aislados	4 aislados	14 aislados	p=0.369		
- SARM	1 (5.5%)	0	1 (7.1%)			
- BLEE	4 (22.2%)	2 (50%)	2 (14.3%)			
- pAMPc	3 (16.7%)	1 (25%)	2 (14.3%)			
- Enterobacterias	0	0	0			
- Pseudomonas	2 (11.1%)	0	2 (14.3%)			
- <i>S. maltophilia</i>	1 (5.5%)	0	1 (7.1%)			
- <i>E. faecium</i>	0	0	0			
- Otras	7 (38.9%)	1 (25%)	6 (42.9%)			
Concordancia BMR	5 (38.5%)	2 (50%)	3 (33.3%)	p=0.569	2	0.18-22.05
Tipo infección BMR				p=0.303		
- Abdominal	3 (14.3%)	1 (20%)	2 (12.5%)			
- Respiratoria	2 (9.5%)	0	2 (12.5%)			
- Herida IQ	2 (9.5%)	0	2 (12.5%)			
- ITU	6 (28,6%)	4 (80%)	2 (12.5%)			
- Bacteriemia	6 (28.6%)	0	6 (37.5%)			
- Otras	2 (9.5%)	0	2 (12.5%)			
Días Alta-Infección	17.15 ± 12.29	13.75 ± 4.5	18.67 ± 14.51	p=0.529	-	-
Mortalidad < 3 m	5 (12.2%)	2 (18.2%)	3 (10%)	p=0.913	1.167	0.07-18.35

Tabla 30: Características y análisis estadístico de las infecciones BMR desarrolladas en los 3 primeros meses tras el alta de UCI y el resultado de frotis RZ al ingreso

Por último, se comparan el grupo de pacientes que ha presentado infección BMR posteriormente al alta con el grupo de pacientes que no ha padecido infección BMR tras el alta con distintas variables (edad, nº de días de estancia en UCI, MELD al alta, colonización por BMR al ingreso de UCI, infección BMR durante estancia en UCI y mortalidad tras el alta) sin hallar diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, aunque destaca una mayor mortalidad post-alta en el grupo de pacientes que sufren infección BMR tras el alta de la Unidad de Cuidados Intensivos (OR 3.9; IC 95% [0.565-26.926]). **Tabla 31**

	INFECCIÓN BMR (n=13)	NO INFECCIÓN BMR (n=28)	p	Odds Ratio	IC 95%
Edad	52.94 ± 6.445	56.47 ± 12.262	p=0.356	-	-
Días estancia UCI	7.08 ± 5.408	5.21 ± 3.90	p=0.217	-	-
MELD al alta	14.73 ± 5.533	12.74 ± 4.596	p=0.262	-	-
Colonización BMR (n=11)	4 (30.77%)	7 (25%)	p=0.698	1.333	0.311-5.716
Infección BMR en UCI (n=8)	3 (23.08%)	5 (17.86%)	p=0.695	1.380	0.275-6.921
Mortalidad post- alta < 3 meses (n=5)	3 (23.08%)	2 (7.14%)	p=0.147	3.900	0.565-26.926

Tabla 31: Análisis estadístico entre infección BMR tras el alta de UCI y varias variables

DISCUSIÓN

Este estudio se ha centrado en conocer la prevalencia, factores de riesgo asociados e impacto clínico de la colonización por BMR en el paciente cirrótico crítico ingresado en la UCI de un hospital de tercer nivel.

Dentro de las características basales de la población a estudio fue de 59 ± 10.53 años distribuida entre una muestra heterogénea, cifra ligeramente inferior a la edad media observada (65 ± 10) en el registro ENVIN de 2016²⁴, además de diferir la procedencia al momento de ingreso en UCI, advirtiendo en nuestra muestra un 32.3% de pacientes de procedencia comunitaria comparado con el 49.9% observado en el registro ENVIN. También se detecta un mayor índice de gravedad en la población estudiada (18.52 ± 8.24 vs 14.58), si bien todas estas diferencias podrían estar sesgadas al estudiar únicamente una parte de la población cirrótica crítica (sólo aquellos que cumplían al menos 2 factores de riesgo para la colonización de BMR) y diferir en la proporción de patologías que motivaron el ingreso (menor número de ingresos por patología coronaria o cardiorrespiratoria en nuestra muestra).

Colonización por BMR

La prevalencia de colonización por BMR al ingreso en los pacientes que requirieron ingreso en UCI en nuestro medio hospitalario fue del 23%. Esta prevalencia es significativamente superior a la descrita en población general según los datos observados en el registro ENVIN²⁴ (23770 pacientes incluidos de 200 UCI españolas, entre los cuales sólo un 3.41% eran pacientes cirróticos), en el cual se detecta un 6.33% de pacientes colonizados por BMR.

Esta diferencia puede estar justificada en parte porque en nuestro estudio se incluyeron pacientes que presentaban a su ingreso en UCI al menos dos factores de riesgo para la colonización de BMR (siguiendo las recomendaciones del proyecto RZ de nuestro hospital), mientras que en el registro se incluyen también pacientes que a su ingreso en UCI presentaban al menos un factor de la lista de verificación del proyecto RZ. Otro factor que puede justificar esta elevada prevalencia es que los pacientes con cirrosis hepática a menudo presentan múltiples factores de riesgo simultáneos, ya que en la fase avanzada de la enfermedad son frecuentes los ingresos hospitalarios, así como las complicaciones infecciosas que a menudo requieren antibioterapia de amplio espectro de forma recurrente.^{1,2,8,9} De hecho, dos estudios recientes publicados únicamente en forma de abstract que han sido realizados específicamente en población cirrótica obtienen resultados similares a los nuestros.^{25,26}

En cuanto a los factores de riesgo asociados a colonización por BMR en estos pacientes, ninguno de los 6 factores de riesgo incluidos en el protocolo RZ se asoció de manera significativa con la variable colonización BMR al ingreso. No obstante, el factor colonización/infección por BMR en los 6 meses previos mostró diferencias llamativas, con un riesgo 3.1 veces mayor de presentar colonización BMR al ingreso en este grupo, aunque sin encontrar diferencias estadísticamente significativas posiblemente debido al

tamaño muestral. Múltiples estudios han puesto de manifiesto mayor frecuencia de colonización por BMR entre los pacientes hospitalizados frente a los pacientes que ingresan procedentes de la comunidad^{1,2,8,9} y ésta podría ser una razón adicional que justificara la elevada prevalencia de colonización en nuestra población, ya que el origen de la mayoría de nuestros pacientes era hospitalario (sólo un tercio de los enfermos - 32.3%- procedía de la comunidad). Sin embargo, en nuestra muestra no encontramos diferencias entre los pacientes colonizados y no colonizados en función de la procedencia del paciente y tampoco en los días de estancia hospitalaria previa antes de su ingreso en UCI (así como asociación entre número de días de hospitalización previa a ingreso en UCI con número de agentes BMR colonizadores implicados), aunque es posible que este resultado se modificara al aumentar el tamaño muestral. El factor tratamiento antibiótico reciente, si bien no mostró diferencias estadísticamente significativas, lo cumplían la mayoría de pacientes (76.9%), poniendo de manifiesto la relevancia y prevalencia de dicho factor en la población cirrótica crítica estudiada. El resto de factores de riesgo (institucionalización, tratamiento renal sustitutivo y patología crónica susceptible de colonización) se encuentran en mayor proporción en los pacientes colonizados por BMR, y es probable que al ampliar la muestra del estudio encontrásemos diferencias estadísticamente significativas. Los otros dos factores analizados (infección < 3 meses y estancia en UCI en los 3 meses previos), además de no presentar diferencias significativas, mostraron neutralidad en el riesgo para desarrollar la colonización por BMR.

Cuando analizamos la colonización en función del número de factores de riesgo presentes al ingreso en la UCI encontramos que existen diferencias entre los puntos RZ obtenidos entre el grupo de pacientes colonizados y el grupo de pacientes no colonizados, obteniendo la significación estadística. Al desglosar esta puntuación en dos grupos (grupo de pacientes con 2 puntos RZ y grupo de pacientes con ≥ 3 puntos RZ), se observa en el grupo de pacientes con 2 puntos RZ, una frecuencia de colonización del 7.14% (13.3% entre el grupo de colonizados) en un grupo que supone el 43.1% de la muestra. Estos datos ponen de manifiesto que muchos de los pacientes aislados no están colonizados por BMR, con las implicaciones que ello tiene no solamente en el incremento del gasto sanitario, sino también en diferentes efectos secundarios en el paciente.

En cuanto al tipo de agente BMR implicado, se observa colonización al ingreso por enterobacterias BLEE en 10 pacientes (66.7% del total de colonizados y 15.38% de la población a estudio), por *Stenotrophomonas maltophilia* en 4 pacientes (26.7% del total de colonizados y 6.15% de la población a estudio) y por SARM en 3 pacientes (20% del total de colonizados y 4.62% de la población a estudio). No se aislaron en el triple frotis basal microorganismos pAMPc, enterobacterias productoras de carbapenemasas ni *Pseudomonas aeruginosa* productora de carbapenemasas, difiriendo con otros trabajos publicados, en los que se describe una alta prevalencia al ingreso de colonización por microorganismos pAMPc (10.3%) sin una significación con el desarrollo de infecciones por estos gérmenes.²⁷ Revisando la literatura, encontramos tasas de colonización al ingreso en UCI similares en la población general en SARM (7%)²⁸ y resultados dispares en la colonización por microorganismos BLEE (3.5-15%)^{29,30}, debiendo analizar dichos datos con cautela, ya que no se corresponden con poblaciones comparables ni con ubicaciones similares (pueden variar los patrones según datos locales).

En nuestro estudio no encontramos diferencias demográficas respecto a edad y sexo entre los pacientes colonizados y no colonizados. La gravedad de la enfermedad hepática evaluada por la clasificación de Child-Pugh y el MELD y el índice de gravedad del

paciente evaluado por el APACHE-II y SOFA (en pacientes cuyo motivo de ingreso fue un proceso infeccioso agudo) a su ingreso en UCI fue también similar en ambos grupos.

En cuanto a otros factores de riesgo de colonización estudiados, cabe resaltar que la profilaxis antibiótica previa se asoció de manera estadísticamente significativa con la colonización por BMR en estos pacientes (OR 3.857; IC95% [1,16-12.8]). Este resultado está en consonancia con los datos publicados por otros autores, ya que la profilaxis antibiótica ha sido descrita en varios estudios como factor de riesgo de infección por BMR en pacientes cirróticos, junto con otros factores como el origen nosocomial de la infección, la infección reciente por BMR o el uso reciente de beta-lactámicos.^{1,2,8,9}

Por lo que respecta al tratamiento con IBP, encontramos que la colonización por BMR fue más frecuente entre los pacientes que recibían tratamiento con estos fármacos, aunque las diferencias no llegaron a alcanzar la significación estadística (73.3% vs 56%; $p=0.229$).

Por el contrario, no encontramos asociación significativa entre diabetes e inmunosupresión con la colonización por BMR en nuestro estudio.

Al analizar el impacto clínico de la colonización observamos datos llamativos.

Uno de ellos es una menor estancia en UCI respecto al paciente no colonizado que adquiere la significación estadística (5.2 ± 4.07 vs 8.9 ± 8.567 ; $p=0.025$), aunque son datos que habría que analizarlos con cautela, ya que comparamos estancia media con resultado de colonización al momento del ingreso en UCI, sin notificar si se ha adquirido colonización por BMR a lo largo del mismo, acto que se realiza de forma sistemática semanalmente durante la estancia en la Unidad de Críticos.

La infección por BMR durante la estancia en UCI fue más frecuente entre la población colonizada respecto de la no colonizada (OR=2), sin que estas diferencias alcanzasen la significación estadística ($p=0.282$), hecho que podría cambiar si se aumentara el tamaño muestral. Tampoco se detectaron diferencias significativas al comparar el número de agentes implicados en la infección por BMR entre ambos grupos (colonizados vs no colonizados), observando no obstante una mayor tendencia a presentar infección por 2 o más agentes BMR en la el grupo colonizados respecto a los no colonizados (40% vs 30%; $p=0.699$; OR=1.556). No se evidenciaron diferencias entre el tipo de infección y los agentes BMR implicados entre ambos grupos.

No se ha encontrado asociación entre colonización por BMR y mortalidad hospitalaria, lo que apoya el concepto de que la simple colonización por BMR no ensombrece el pronóstico del paciente.

Al analizar el impacto clínico de la colonización tras el alta de UCI, no se detectan diferencias estadísticamente significativas al estudiar la incidencia de infecciones BMR entre ambos grupos (36.4% vs 30%), el agente BMR implicado, la concordancia entre el agente BMR, el tipo de infección, el tiempo transcurrido entre la fecha de alta y la fecha de infección BMR y la mortalidad. Sin embargo, es necesario el reclutamiento de más pacientes para analizar estos datos de forma adecuada.

Infección durante estancia en UCI

Durante la estancia en UCI de la población a estudio, se objetivaron 61 infecciones distribuidas en un total de 44 pacientes (67.7% del total), lo que pone de manifiesto la alta prevalencia/incidencia de infecciones en el paciente cirrótico crítico como se observa en otros trabajos^{1,2,3,4,5,7,8}, prevalencia que llega a doblar la de la población general que precisa ingreso en UCI (34.2%).²⁴

Al analizar factores de riesgo asociados al desarrollo de infección al ingreso o durante la estancia en UCI, se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de pacientes infectados vs no infectados al relacionarlos con el número de días de hospitalización previa a ingreso en UCI (13.48 ± 12.31 vs 5.71 ± 8.283), el género (mayor incidencia de infecciones en mujeres, aunque que el resultado no sea extrapolable debido al bajo número de pacientes de sexo femenino en la muestra), el índice MELD al ingreso (24.32 ± 8.09 vs 19.71 ± 5.38), el índice APACHE-II al ingreso (1993 ± 8.33 vs 15.5 ± 7.345) y la procedencia no comunitaria respecto de la comunitaria (OR 5.185).

Los factores inmunosupresión, una mayor edad y el número de días de estancia en UCI, pese a no alcanzar la significación estadística, también se asociaron a una mayor incidencia de infección.

La toma de tratamiento con inhibidores de la bomba de protones no se asoció a un mayor riesgo de infección. Sin embargo, en la literatura existen estudios con resultados contradictorios respecto a la relación entre la inhibición de la secreción ácida gástrica y el riesgo de infección en pacientes con cirrosis hepática. Aunque datos recientes confirman que el uso de IBP impacta negativamente en el curso clínico de la peritonitis bacteriana espontánea³¹, con mayor probabilidad de aparición de fallo renal agudo y encefalopatía hepática grave y, de hecho, las últimas guías de práctica clínica recomiendan evitarlos siempre que sea posible en estos pacientes.²

Otros factores estudiados como la Diabetes Mellitus y el índice de Child-Pugh, no se asociaron de forma significativa con el riesgo de desarrollar infección, hecho que contrasta con los datos actuales en los que se describe que uno de los principales factores de riesgo clínicos asociados con la incidencia de infección y su recurrencia son un índice de Child-Pugh alto.¹⁻⁵

Entre los factores estudiados, encontramos que el tratamiento antibiótico profiláctico en los pacientes de riesgo constituye un factor protector para el desarrollo de infecciones alcanzando la significación estadística (OR 0.25; IC 95% [0.08-0.75]), coincidiendo con la literatura revisada¹⁻⁵, en la que se describe una disminución en la recurrencia de infecciones, una reducción en la probabilidad de síndrome hepato-renal y una mejoría en la supervivencia global.

Respecto al agente bacteriano implicado, destacan los gérmenes Gram negativos (aproximadamente un 50-55% de los microorganismos aislados) y las bacterias Gram positivas con aproximadamente un 35-40% de las infecciones causadas (destacan *S aureus* 10.4% y *E faecium* 17.9%). Estos datos concuerdan con los obtenidos en otros estudios¹, destacando un alto porcentaje de infecciones producidas por cocos gram positivos como ya se evidenciaba en otro trabajo anterior.³

Infecciones BMR durante estancia en UCI

La incidencia de infección por BMR en la población estudiada fue del 23.07% de los pacientes, detectándose 17 agentes BMR aislados entre las muestras microbiológicas, lo que supone un 25.3% de los microorganismos aislados en muestras microbiológicas, datos semejantes a los presentados en trabajos anteriores en infecciones en pacientes cirróticos.⁹ Esta incidencia observada en el paciente cirrótico crítico en nuestro estudio es sensiblemente mayor que la descrita en la población general en el registro ENVIN.²⁴

De los agentes BMR implicados, destacan los microorganismos BLEE (29.4% de los agentes BMR aislados), microorganismos pAMPc (29.4% de los agentes BMR aislados), SARM (17.6% de los agentes BMR aislados), *E. faecium* resistente a vancomicina (5.9% de los agentes BMR aislados) y *Stenotrophomonas maltophilia* (5.9% de los agentes BMR aislados).

Destaca una concordancia del 100% entre el microorganismo BMR causante de la infección en UCI con el agente aislado en test triple frotis en la población colonizada al ingreso, lo que puede orientar hacia una correcta elección del tratamiento antibiótico empírico en el paciente infectado hasta el conocimiento del agente implicado. No obstante, el número de pacientes que cumplían las dos características era bajo, por lo que es necesario aumentar el tamaño muestral para obtener datos de mayor fiabilidad.

Respecto a otros factores de riesgo implicados, únicamente el número de días de hospitalización previo a ingreso en UCI se asoció de forma estadísticamente significativa a un mayor riesgo de infección por BMR (18.87 ± 15.19 días en el grupo de infección BMR vs 8.6 ± 9.36 en el grupo no infección BMR).

En cuanto a la procedencia no comunitaria comparada con la procedencia comunitaria del paciente, aunque se apreciaban diferencias entre ambos grupos (29.54% en pacientes de procedencia no comunitaria, suponiendo un 86.67% del total de infecciones BMR vs 9.52% en pacientes de procedencia comunitaria, suponiendo un 13.33% del total de infecciones BMR), no se objetivaron que estas diferencias alcanzaran la significación estadística ($p=0.073$; OR 3.984), lo que podría conseguirse aumentando el tamaño muestral, siendo descrita en la literatura una prevalencia de hasta un 35-39% de BMR en infecciones nosocomiales.⁹

Pese a que en estudios previos se describe la posible asociación entre tratamiento antibiótico profiláctico y un mayor riesgo de padecer infecciones BMR⁸, en nuestro estudio dicha medida obtiene un resultado neutro (OR 0.889; IC 95% [0.26-3]), sin alcanzar no obstante la significación estadística. En relación con la toma de rifaximina como tratamiento antibiótico profiláctico, se describe en la literatura un mínimo cambio en la microbiota fecal con su consumo sin incrementar el índice de resistencia antibiótica, por lo que podría prevenir infecciones sin asociar un mayor riesgo de BMR.⁸ Estos resultados, aunque no hayan sido obtenidos de forma estadísticamente significativa en nuestro estudio, se visualiza cierto efecto protector de la rifaximina para desarrollar infecciones (OR 0.392; IC 95% [0.13-1.19]) y un efecto neutro en el desarrollo de infecciones BMR (OR 0.848; IC 95% [0.23-3.1]), por lo que es preciso ampliar el tamaño muestral para estudiar este efecto.

En cuanto al número de días de estancia en UCI, se observa una mayor estancia en pacientes con infecciones BMR respecto a los que no presentan infecciones BMR, sin que estas diferencias alcancen la significación estadística.

Otros factores estudiados, no se asociaron de forma estadística a un mayor riesgo de infección por BMR (edad, Diabetes Mellitus, género, inmunosupresión, tratamiento con inhibidor de la bomba de protones, motivo de ingreso ni índices de gravedad al ingreso en UCI).

Pese a que no exista relación estadísticamente significativa entre la colonización por BMR al ingreso y la infección BMR, como ya se ha descrito antes, analizando los factores incluidos en la lista de verificación del proyecto RZ uno por uno, encontramos diferencias que alcanzan la significación estadística en los factores tratamiento antibiótico reciente, suponiendo un factor de riesgo (OR=1.429); y en el factor paciente crónico susceptible de colonización por BMR, donde se visualiza un efecto protector de dicho factor (OR=0.281). Esta discrepancia podría deberse a la heterogeneidad y/o flexibilidad a la hora de incluir a pacientes que cumplan dicho criterio, por lo que estos datos habría que analizarlos con cautela.

El factor colonización/infección BMR en los 6 meses previos se asoció a un mayor riesgo de adquirir infección BMR en UCI (OR 3.102), aunque no consiguió la significación estadística, hecho que se podría obtener aumentando el tamaño muestral. De este modo, se observaría una mayor prevalencia de infección BMR en aquellos pacientes colonizados, como se observa en otros trabajos, especialmente en SARM.^{28,29,32}

Los demás factores incluidos en la lista de verificación RZ no se asociaron a una mayor incidencia de infección BMR.

En el factor infección en los 3 meses previos al ingreso en UCI, se objetivó una mayor proporción de casos incidentes (OR 2.786), aunque sin hallar la significación estadística.

Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre una mayor puntuación RZ al ingreso y un mayor riesgo de infección BMR durante la estancia en UCI.

Impacto clínico de la colonización e infección por BMR y la mortalidad

La población estudiada presentó una alta mortalidad, un 36.9% fallecieron en la Unidad de Cuidados Intensivos, cifra que ascendió hasta un 44.6% si se realizaba un seguimiento de 3 meses a los pacientes tras la fecha de alta de UCI. Estas cifras son alarmantes cuando las comparamos con la mortalidad media en UCI (11.4%) e intrahospitalaria (14.6%) del registro ENVIN²⁴, con lo que queda reflejado las altas tasas de mortalidad y la complejidad del paciente cirrótico crítico, si bien hará falta un mayor número de pacientes para realizar un estudio más completo.

Al analizar diversos factores relacionados con la mortalidad de los pacientes durante su estancia en UCI, varios de ellos alcanzan diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de fallecidos en UCI con el de supervivientes: edad (63.45 ± 7.432 vs 55.35 ± 10.803), género (mayor mortalidad en sexo femenino), índices de gravedad de la enfermedad hepática (Child-Pugh 11.38 ± 2.30 vs 9.73 ± 1.911 ; MELD 26.38 ± 8.032 vs 20.76 ± 6.576), procedencia no comunitaria vs comunitaria (OR 21.905), motivo de

ingreso (mayor mortalidad en pacientes cuyo motivo de ingreso fue infección o HDA), número de días de hospitalización previa a ingreso en UCI (14.67 ± 10.865 vs 8.80 ± 11.735), días de estancia en UCI (11.88 ± 10.707 vs 5.80 ± 4.451) e índice de gravedad APACHE-II (23.70 ± 9.138 vs 15.55 ± 6).

No obstante, estos resultados pueden estar sesgados y hay que analizarlos cuidadosamente. Por ejemplo, las diferencias en la edad además de que se asemejen a la realidad por cuestiones obvias, pueden estar influidas a que la realización de trasplante hepático no se realiza en pacientes con enfermedad hepática terminal mayores de 70 años, lo que puede influir a la hora de encontrar dichas diferencias.

Así mismo, la procedencia comunitaria, el número de días de hospitalización previa a ingreso en UCI y el motivo de ingreso en UCI, pueden verse influenciados por la misma circunstancia, una mortalidad sensiblemente menor en los pacientes sometidos a trasplante hepático (procedencia comunitaria sin apenas hospitalización previa).

En cuanto a la toma de tratamiento antibiótico profiláctico, se identifica cierto efecto protector en relación con la mortalidad (OR=0.471) como se describe en otros estudios ¹⁻⁵, aunque no se alcanza la significación estadística.

Otros factores como la Diabetes Mellitus, la inmunosupresión y el tratamiento con inhibidores de la bomba de protones no se asocian a una mayor mortalidad en la población estudiada.

Como ya se ha comentado anteriormente, la presencia de colonización no se asocia a una mayor mortalidad. En cambio, la presencia de infección durante la estancia en UCI se asoció a una mayor mortalidad de forma estadísticamente significativa, con una Odds Ratio=5.478 e IC 95% (1.409-21.30), hecho que pone de manifiesto la relevancia de las infecciones en la mortalidad de los pacientes cirróticos. ¹⁻⁵

En los pacientes con infección BMR, aunque también se observó una mayor mortalidad (OR 1.699), no se alcanzó la significación estadística, pudiendo obtenerse dicho resultado si se modifica el tamaño muestral, ya que hay estudios que muestran la asociación entre infecciones causadas por BMR y una mayor incidencia de shock séptico y mortalidad intrahospitalaria en los pacientes cirróticos. Cabe resaltar una mayor mortalidad en aquellos pacientes que presentaron infección por al menos 2 agentes BMR respecto a aquellos que presentaron infección por un único agente BMR (OR 2.250), aunque tampoco se logró alcanzar la significación estadística.

Además, se observa una mayor estancia en UCI en los pacientes infectados y en los que presentan infección por BMR, sin que estas diferencias sean estadísticamente significativas.

Impacto clínico de la colonización e infección BMR tras el alta de UCI

En el seguimiento posterior a la fecha de alta de UCI (hasta fallecimiento o fin de seguimiento al cumplir 90 días desde fecha e alta), se objetivan infecciones BMR en 13 pacientes, con un total de 21 infecciones y 18 agentes aislados, entre los que destacan por orden de frecuencia enterobacterias BLEE (22.2%), enterobacterias pAMPc (16.7%), *Pseudomonas aeruginosa* productora de carbapenemasas (11.1%), SARM (5.5%), *Stenotrophomonas maltophilia* (5.5%) y otros agentes BMR (38.9%, encontrando en dicho grupo especialmente *S epidermidis* resistente a Linezolid y *S*

epidermidis resistente a cloxacilina). Estos resultados vuelven a remarcar una alta prevalencia de microorganismos Gram negativos multirresistentes como causantes de infecciones en el paciente cirrótico y una incidencia importante, aunque decreciente comparada con estudios años anteriores, de infecciones producidas por cocos Gram positivos en pacientes a los que se les ha realizado procedimientos invasivos y que han sido sometidos a una alta presión antibiótica durante su estancia en UCI.^{9,24}

En relación con el origen de la infección, destaca el foco urinario (28.6%), bacteriemia (28.6%), abdominal (14.3%) y posteriormente respiratorio, herida quirúrgica y otro foco (9.5% cada uno).

Al desglosar estos datos según la presencia de colonización BMR al ingreso o no, destaca entre las variables estudiadas las diferencias entre los focos infecciosos (predominio de infecciones urinarias y abdominal en el grupo de pacientes colonizados), la concordancia entre BMR (50% en pacientes colonizados vs 33.3% en pacientes no colonizados), el agente BMR implicado (predominio de BLEE y microorganismos pAMPc en el grupo de pacientes colonizados: 50% vs 14.3%; 25% vs 14.3%, respectivamente) y el tiempo medio transcurrido hasta la aparición del evento (menos días transcurridos hasta aparición de infección en el subgrupo de pacientes colonizados: 13.75 ± 4.5 vs 18.67 ± 14.51), sin obtener sin embargo significación estadística entre los factores evaluados. Destaca así mismo la ausencia de una alta prevalencia/correlación de infección por SARM tras el alta entre los pacientes que presentan colonización y/o infección por SARM durante su estancia en UCI como se observa en otros trabajos.³²

Por último, al analizar otros factores, no se comprobó asociación estadística significativa entre presentar infección BMR tras el alta con la edad, número de días de estancia en UCI (mayor estancia en aquellos que posteriormente presentan infección BMR sin alcanzar la significación estadística), MELD al alta, haber padecido infección BMR durante la estancia en UCI ni la mortalidad post-UCI, aunque destaca una mayor mortalidad post-alta en el grupo de pacientes que sufren infección BMR tras el alta de la Unidad de Cuidados Intensivos (OR 3.9; IC 95% [0.565-26.926]), como se constata en otros trabajos.^{1,2,3,4,5,7,8} Estos factores podrían alcanzar diferencias si se modificara el tamaño muestral.

Dificultades y limitaciones

La principal limitación del estudio es el carácter retrospectivo del mismo, que limita la veracidad de los datos obtenidos.

La otra limitación viene determinada por la no realización sistemática de estudios de colonización a todos los pacientes que ingresan en UCI, ya que en nuestro centro sólo se realiza estudio de portadores en el momento del ingreso en UCI a aquellos pacientes cuya estancia se prevea superior a 48 horas y que cumplan al menos dos de los criterios de la lista de verificación, lo que ha limitado mucho el tamaño muestral.

Investigaciones futuras

Con el fin de obtener resultados de mayor solidez sería recomendable ampliar el tamaño muestral en un futuro. De igual forma, sería interesante evaluar la prevalencia de colonización en población no cirrótica en nuestro medio, analizando si la cirrosis hepática constituye por sí misma un factor de riesgo de colonización.

De igual manera, sería interesante comparar los patrones y agentes causantes de infección e infección por BMR en la población no cirrótica para poder realizar un estudio comparativo con la población cirrótica.

CONCLUSIONES

1. La colonización por BMR es muy frecuente en la población cirrótica de nuestra área, siendo las enterobacterias BLEE las BMR más frecuentemente aisladas.
2. En nuestros pacientes, los únicos factores de riesgo que se relacionan de forma significativa con la colonización por BMR son la profilaxis antibiótica y presentar ≥ 3 puntos RZ al ingreso en la Unidad de Críticos.
3. La colonización/infección previa por BMR se relacionó con una mayor proporción de pacientes con colonización por BMR al ingreso, sin que alcanzara la significación estadística.
4. El riesgo de colonización no está influenciado por variables demográficas ni por los índices de gravedad al ingreso en UCI.
5. La colonización por BMR no parece impactar en la estancia en UCI, en la frecuencia de infección por BMR, en la mortalidad hospitalaria, en la frecuencia de infección por BMR tras el alta ni en la mortalidad a corto-medio plazo.
6. La infección en la población cirrótica es una complicación muy frecuente que se asocia a una mayor mortalidad de forma significativa.
7. Los microorganismos más frecuentemente implicados siguen siendo enterobacterias y cocos Gram positivos.
8. La prevalencia de infecciones causadas por organismos multirresistentes en los pacientes cirróticos críticos es sensiblemente mayor que en la población general ingresada en una Unidad de Cuidados Intensivos, predominando los organismos BLEE, pAMPc y SARM.
9. El riesgo de infección por BMR se asoció de forma significativa a un mayor número de días de estancia hospitalaria previos al ingreso en UCI y al empleo reciente de tratamiento antibiótico. La colonización/infección por BMR no alcanzó la significación estadística pese a las diferencias encontradas en nuestro estudio.
10. Destaca una concordancia del 100% entre el microorganismo BMR causante de la infección en UCI con el agente aislado en test triple frotis en la población colonizada al ingreso, lo que puede orientar hacia una correcta elección del tratamiento antibiótico empírico en el paciente infectado hasta el conocimiento del agente implicado.
11. La infección por BMR no se asoció en nuestro estudio a un incremento significativo en la mortalidad, estancia en UCI ni riesgo de presentar infección BMR tras el alta.
12. La profilaxis antibiótica se relacionó a un menor riesgo de infección y a un efecto neutro respecto al riesgo de infección por BMR.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fernández J, Gustot T. Management of bacterial infections in cirrhosis. *J Hepatol* 2012; 56 (Suppl.1): S1-S12.
2. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol*. 2018; 69(2):406-460.
3. Gustot T, Durand F, Lebrec D, Vincent JL, Moreau R. Severe sepsis in cirrhosis. *Hepatology*. 2009; 50:2022-33.
4. Arvaniti V, D'Amico G, Fede G, Manousou P, Tsochatzis E, Pleguezuelo M, et al. Infections in patients with cirrhosis increase mortality four-fold and should be used in determining prognosis. *Gastroenterology*. 2010; 139:1246-56.
5. Foreman MG, Mannino DM, Moss M. Cirrhosis as a risk factor for sepsis and death: analysis of the National Hospital Discharge Survey. *Chest*. 2003; 124:1016-20.
6. Mookerjee RP, Stadlbauer V, Lidder S, Wright GA, Hodges SJ, Davies NA, et al. Neutrophil dysfunction in alcoholic hepatitis superimposed on cirrhosis is reversible and predicts the outcome. *Hepatology*. 2007; 46:831-40.
7. Fernandez F, Navasa M, Gomez J, et al. Bacterial infections in cirrhosis: epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis. *Hepatology*. 2002; 35:140-8.
8. Fernandez J, Tandom P, Mensa J, Garcia-Tsao G. Antibiotic prophylaxis in cirrhosis: good and bad. *Hepatology*. 2016; 63(6):2019-31.
9. Fernandez J, Acevedo J, Castro M, García O, de Lope CR, Roca D, et al. Prevalence and risk factors of infections by multiresistant bacteria in cirrhosis: a prospective study. *Hepatology*. 2012; 55:1551-61.
10. Merli M, Lucidi C. Bacterial resistance in cirrhotic patients: an emerging reality. *J Hepatol*. 2012; 56:756-7.
11. Merli M, Lucidi C, Di Gregorio V, Falcone M, Giannelli V, Lattanzi B, et al. The spread of multi-drug resistant infections is leading to an increase in the empirical antibiotic treatment failure in cirrhosis: a prospective survey. *PlosOne*. 2015; 10(5):1-10.
12. Laxminarayan R, Duse A, Wattal C, Zaidi AK, Wertheim HF, Sumpradit N, et al. Antibiotic resistance—the need for global solutions. *Lancet Infect Dis*. 2013; 13(12):1057-98.
13. [ecdc.europa.eu \[Internet\]. Estocolmo: European Centre for Disease Prevention and Control and European Medicines Agency. ECDC/EMA Joint Technical Report. The Bacterial Challenge: Time to React; 2009. Disponible en: https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/0909_TER_The_Bacterial_Challenge_Time_to_React.pdf](https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/0909_TER_The_Bacterial_Challenge_Time_to_React.pdf)
14. Smith R, Coast J. The true cost of antimicrobial resistance. *BMJ*. 2013; 346:f1493.
15. Merli M, Lucidi C, Gianelli V, Giusto M, Riggio O, Falcone M, et al. Cirrhotic patients are at risk for health care-associated bacterial infections. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010; 8:979-85.
16. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske E, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: An international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect*. 2012; 18:268-81.
17. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, Bruining HA, White J, Nicolas-Chanoin MH, et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. *JAMA*. 1995; 274:639-44.
18. Kollef MH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ. Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest*. 1999; 115:462-74.

19. Rodríguez-Baño J, Paño-Pardo JR, Alvarez-Rocha L, Asensio A, et al. Programs for optimizing the use of antibiotics (PROA) in Spanish hospitals: GEIH-SEIMC, SEFH and SEMPSPH consensus document. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012; 30:22.e1-22.e23.
20. Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades de Coronarias. Proyecto Resistencia Zero. <http://hws.vhebron.net/resistencia-zero>.
21. Martínez L, Eliecer M, Dominguez MA, Ezpeleta C, et al. Cultivos de vigilancia epidemiológica de bacterias resistentes a los antimicrobianos de interés nosocomial. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2008; 26:220-9.
22. Revuelto T, Carrera P, Luè A, Solanas E, Serrano T, Lorente S. Multiresistant bacteria in cirrhosis: prevalence, risk factors and impact on mortality. EASL Monothematic Conference: Bacterial infections in cirrhosis. Mayo 2013, Barcelona, Spain.
23. Guerrero C, Sanchez C, et al. Recogida, transporte y procesamiento general de muestras de laboratorio de Microbiología. Procedimientos de microbiología clínica. Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). ISBN, 84-609-2287-1. Disponible en: <http://www.seimc.org/contenidos/documentoscientificos/procedimientosmicrobiologia/seimc-procedimientomicrobiologia1a.pdf>
24. Olaechea PM, Alvarez-Lerma F, Palomar M, Gimeno R, et al. Characteristics and outcomes of patients admitted to Spanish ICU: a prospective observational study from the ENVIN-HELICS registry (2006-2011). *Med Intensiva*. 2016; 40(4):216-29.
25. González VEP, Marco F, Arteaga M, Reverter E, Escorsell A, Mensa J, Ginès P, Soriano A, Vila J, Fernández J. Prevalence of rectal colonization by MDR bacteria and relationship with bacterial infection development in patients admitted to a liver ICU. *J Hepatol*. 2016; 64:S225.
26. Albiol P, Orobitg B, Reig R, Mínguez C, Moreno R, Montañana N, et al. Evaluación proyecto resistencia zero como predictor por bacterias multirresistentes al ingreso en unidad de cuidados intensivos. *Rev Clin Esp*. 2016; 216 (Espec Congr):1111.
27. Boldt AC, Schwab F, Rohde AM, Kola A, Bui MT, et al. Admission prevalence of colonization with third-generation cephalosporin-resistant enterobacteriaceae and subsequent infection rates in a German university hospital. *PLoS One*. 2018; 13(8):e0201548.
28. Ziakas PD, Anagnostou T, Mylonakis E. The prevalence and significance of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization at admission in the general ICU Setting: a meta-analysis of published studies. *Crit Care Med*. 2014; 42(2):433-44.
29. Razazi K, Derde LP, Verachten M, Legrand P, Lesprit P, Brun-Buisson C. Clinical impact and risk factors for colonization with extended-spectrum β -lactamase-producing bacteria in the intensive care unit. *Intensive Care Med*. 2012; 38(11):1769-78.
30. Barbier F, Pommier C, Essaïed W, Garrouste-Orgeas M, et al. Colonization and infection with extended-spectrum β -lactamase-producing enterobacteriaceae in ICU patients: what impact on outcomes and carbapenem exposure? *J Antimicrob Chemother*. 2016; 71(4):1088-97.
31. Tergast TL, Wranke A, Laser H, Gerbel S, et al. Dose-dependent impact of proton pump inhibitors on the clinical course of spontaneous bacterial peritonitis. *Liver Int*. 2018. doi: 10.1111/liv.13862.
32. Nelson RE, Evans ME, Simbartl L, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization and pre and post-hospital discharge infection risk. *Clin Infect Dis*. 2018. doi: 10.1093/cid/ciy507.