



Universidad
Zaragoza

PREVALENCIA, FACTORES DE RIESGO E IMPACTO CLÍNICO DE LA COLONIZACIÓN POR BACTERIAS MULTIRRESISTENTES EN LA CIRROSIS HEPÁTICA

*Prevalence, risk factors and clinical impact
of multiresistant bacteria colonization
in cirrhosis*

Beatriz Dendariena Borque

*Grado en Medicina
Promoción 2012-2018*

Tutora: Sara Lorente Pérez

*Servicio de Aparato Digestivo
Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa*



ÍNDICE

| | |
|--|-----------|
| Resumen/Abstract..... | 4 |
| 1. Introducción..... | 7 |
| - Infecciones bacterianas y cirrosis..... | 7 |
| - Resistencia antibiótica y BMR | 8 |
| - Vigilancia de BMR y proyecto RZ..... | 10 |
| 2. Justificación del estudio..... | 14 |
| 3. Hipótesis..... | 15 |
| 4. Objetivos..... | 15 |
| 5. Material y métodos..... | 16 |
| 5.1. Tipo de estudio..... | 16 |
| 5.2. Población de estudio..... | 16 |
| 5.3. Periodo de observación..... | 16 |
| 5.4. Variables a estudio..... | 17 |
| 5.5. Recogida de datos..... | 18 |
| 5.6. Análisis estadístico..... | 18 |
| 5.7. Consideraciones éticas..... | 19 |
| 6. Resultados..... | 20 |
| - Características basales de la población..... | 21 |
| - Factores de riesgo..... | 24 |
| - Impacto clínico..... | 29 |
| 7. Discusión..... | 30 |
| 8. Conclusiones..... | 33 |
| 9. Bibliografía..... | 34 |

Abreviaturas:

| | |
|----------------------------|---|
| </>/<=> | Menor que / mayor que / menor o igual que / mayor o igual que |
| 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% |
| MR | Multirresistente |
| pAMPC | Productoras de cefamicinasas plasmídicas |
| PBE | Peritonitis bacteriana espontánea |
| PROA | Programa de optimización de uso de antimicrobianos |
| RR | Riesgo relativo |
| 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 |

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. Los objetivos secundarios fueron estudiar los factores de riesgo implicados en la colonización por BMR 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 junio de 2017, 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 123 pacientes con cirrosis hepática que ingresaron en la UCI en el periodo de estudio, 44 fueron sometidos a triple frotis para investigar colonización por BMR. 11 pacientes (25%) presentaron colonización por alguna BMR: 8 pacientes por enterobacterias productoras de betalactamasas –dos de ellos con colonización simultánea por *S. maltophilia*-, 1 paciente por *S. aureus* resistente a meticilina y 2 pacientes presentaron colonización por *S. maltophilia*. La presencia de ≥ 3 factores de riesgo del proyecto RZ al ingreso en UCI, la colonización/infección previa por BMR y la profilaxis antibiótica se relacionaron de forma significativa con la colonización por BMR. 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.

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, el antecedente de colonización/infección por BMR y/o 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.

Palabras clave: bacterias multirresistentes, colonización, 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. The secondary objectives were to study the risk factors involved in colonization by MDR bacteria 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 June 2017 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: One hundred and twenty three cirrhotic patients were admitted to the ICU during the study period and 44 of them underwent triple swabs to investigate colonization by MDR bacteria. 11 patients (25%) were colonized by any MDR bacteria: 8 patients were colonized by extended-spectrum b-lactamase-producing Enterobacteriaceae (two of them presented double colonization with *Stenotrophomonas maltophilia*), one patient was colonized by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and 2 patients by *Stenotrophomonas maltophilia*. Presence of more than 3 risk factors from ZR protocol at the admission to the ICU, previous MDR bacteria colonization/infection and antibiotic prophylaxis were significantly related with MDR bacteria colonization. The frequency of infection during hospitalization, ICU stay days and hospital mortality were similar between colonized and not colonized patients.

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.

Key words: multidrug-resistant bacteria, colonization, liver cirrhosis.

1. INTRODUCCIÓN

Infecciones bacterianas y cirrosis hepática

Las infecciones bacterianas representan una complicación grave y frecuente de la cirrosis hepática y se asocian a una elevada morbilidad. De hecho, son una de las causas más frecuentes de hospitalización y además, a menudo precipitan el desarrollo de descompensaciones de esta enfermedad (hemorragia digestiva por varices, encefalopatía hepática, fallo renal, fallo hepático agudo sobre crónico)¹⁻⁴.

La incidencia de infección bacteriana en pacientes con cirrosis hepática es superior a la de la población general². Estudios recientes han demostrado que entre el 25-35% de los pacientes cirróticos tienen infección al ingreso o la desarrollan durante su hospitalización, frente a una incidencia del 5 al 7% en la población general. Además, las infecciones bacterianas se asocian con un incremento en la mortalidad hospitalaria, que es 4-5 veces superior a la de los pacientes cirróticos no infectados⁵, alcanzando el 38% al mes y superando el 70% si se asocian a shock séptico.

Los mecanismos patogénicos responsables del mayor riesgo de infección en estos enfermos incluyen entre otros (1) la disbiosis de la flora intestinal, (2) el sobrecrecimiento bacteriano, (3) la translocación bacteriana y (4) un estado de inmunodeficiencia adquirida⁶.

Los principales factores de riesgo clínicos son el Child-Pugh avanzado, la hemorragia varicosa, una concentración de proteínas baja en líquido ascítico y un episodio previo de peritonitis bacteriana espontánea (PBE)⁷⁻¹⁰. 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 infección¹¹.

En cuanto al tipo de infección, la PBE es la más frecuente, seguida de la infección urinaria, la neumonía, la celulitis y la bacteriemia. Por lo que respecta a la etiología, las bacterias Gram negativas han sido clásicamente los gérmenes responsables de la mayoría de las infecciones.

En los últimos años se han observado importantes cambios en la epidemiología de las infecciones bacterianas en pacientes con cirrosis hepática^{3,12}.

En primer lugar, ha habido un aumento de las infecciones por microorganismos resistentes a quinolonas como consecuencia directa del uso prolongado de norfloxacin en la profilaxis de la PBE. A pesar de ello, estas infecciones en pacientes con cirrosis se tratan exitosamente con cefalosporinas de tercera generación. 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 gérmenes Gram positivos, asociado sobre todo al uso de dispositivos intravasculares y pruebas invasivas. Por último, múltiples estudios recientes han mostrado un aumento en la incidencia de infecciones por bacterias multirresistentes (BMR), especialmente en infecciones de adquisición nosocomial^{3, 13-18}.

En resumen, los principales factores que han sido implicados en este cambio en la epidemiología de las infecciones son: la alta frecuencia con la que los pacientes con cirrosis avanzada precisan asistencia sanitaria y antibióticos (bien para profilaxis de infecciones o como tratamiento de éstas) y las frecuentes hospitalizaciones que requieren, muy a menudo asociadas a procedimientos invasivos¹⁶.

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 patógenos¹⁹.

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)²⁰.

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 pacientes²¹. 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 cefamicinasas 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, panresistentes²². 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**).

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

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

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 nosocomiales²³ y son especialmente susceptibles de ser colonizados y/o infectados por BMR²⁴. 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 general¹⁶.

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)²⁵ 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)²⁶ 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 2**).

De entre sus recomendaciones, dos hacen alusión a la toma de cultivos de vigilancia y 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 3**).

- ✓ 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.

Tabla 2. 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).

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. Factores de riesgo incluidos en la lista de verificación:

| | | |
|--|----|----|
| ✓ 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 |

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 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.

2. 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 sanitarios²⁷.

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.

3. HIPÓTESIS

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

4. OBJETIVOS

Principal

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

Secundarios

- Estudiar los factores de riesgo implicados en la colonización por BMR y 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 Resistencia Zero de la UCI de nuestro centro hospitalario.
- Evaluar el potencial impacto de la colonización por bacterias MR en el desarrollo de infección y la mortalidad hospitalarias.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1. 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 junio de 2017.

5.2. 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 junio de 2017, a quienes 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.

5.3. 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 30 de junio de 2017 y se realizará un seguimiento de los pacientes durante su hospitalización.

5.4. Variables a estudio

5.4.1. 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).

5.4.2. 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
 - Enolismo activo
 - Tabaquismo activo
 - Toma de inhibidores de bomba de protones
 - Ingreso en UCI en los 3 meses previos
 - Infección en los 3 meses previos

5.4.3 Otras variables

Cualitativas: sexo, etiología de la cirrosis hepática, infección hospitalaria, muerte hospitalaria.

Cuantitativas: edad, gravedad de la enfermedad hepática (Child-Pugh, MELD), índice APACHE-II, días de estancia en UCI.

5.5. 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”²⁸. 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.

5.6. Análisis estadístico

El análisis estadístico de los datos se llevó a cabo con el programa estadístico SPSS v20.0. 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%.

5.7. 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).

6. RESULTADOS

Durante el periodo estudiado 123 pacientes con cirrosis hepática ingresaron en la UCI de nuestro hospital. De ellos, 52 (42,2%) cumplían criterios para la realización de triple frotis para investigar colonización por BMR en el momento de su ingreso en la Unidad; sin embargo hubo 8 pacientes en los que no se obtuvieron muestras a pesar de tener al menos dos factores de riesgo de colonización. **(Diagrama de Flujo y Figura 1)**

Diagrama de flujo del estudio:

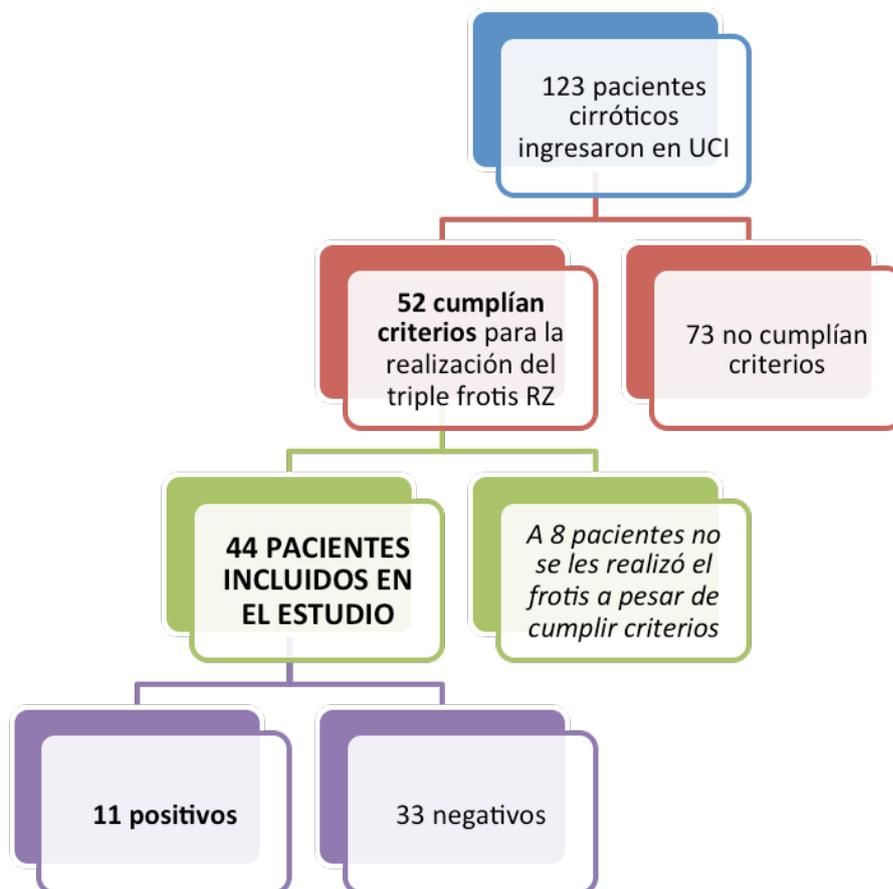
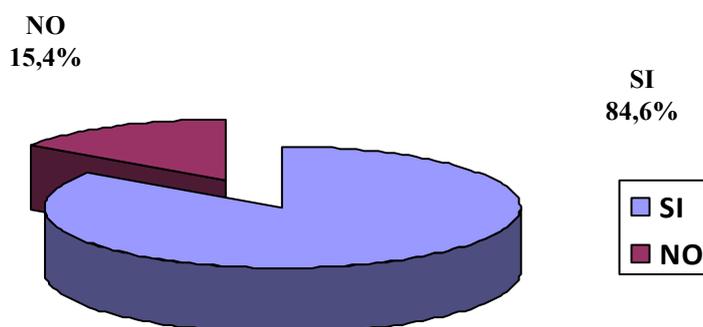


Figura 1. Estudio de portadores al ingreso



Características basales de la población

La edad media de la población del estudio (n=44 pacientes) fue de $57,9 \pm 10$ años (43-80) con predominio de varones (84,1%). **Tabla 4.**

La etiología más frecuente de la cirrosis fue la cirrosis alcohólica (52,27%) seguida de la cirrosis de etiología viral o mixta (18% y 13,6% respectivamente). La mayoría de los pacientes presentaban una cirrosis hepática descompensada (un 29,5% eran Child-Pugh B y un 65,9% eran Child Pugh C con un MELD medio de $22,9 \pm 8$ puntos. Tan solo dos pacientes (4,5%) presentaban una cirrosis compensada (Child-Pugh A).

El motivo de ingreso en la UCI más frecuente fue la cirugía, que supuso la causa de ingreso de una cuarta parte de los pacientes (25%) seguida de la hemorragia digestiva alta (18,1%) y la infección (16,6%). Casi la tercera parte de los pacientes (27,2%) eran diabéticos y más de la mitad de los pacientes recibía tratamiento con inhibidores de la bomba de protones (59,1%).

Un 29,5% de los pacientes (13 de 44) procedían de la comunidad (ingreso hospitalario <48h) y un 70,5% de los pacientes llevaban >48h de hospitalización. El índice APACHE II medio al ingreso en UCI fue de $18,2 \pm 8,9$ puntos.

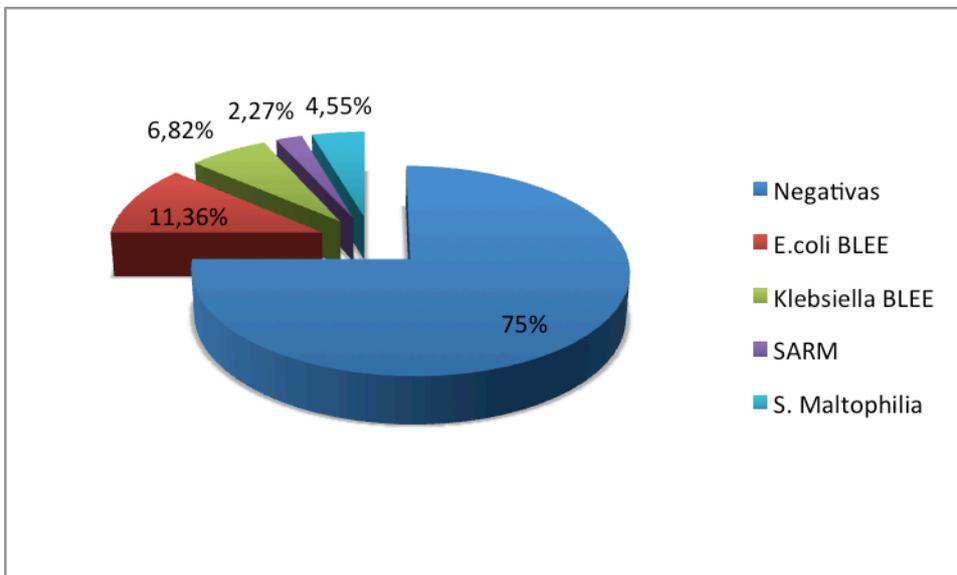
Tabla 4. Características basales de los pacientes

| PACIENTES CON CH Y ESTUDIO BASAL BMR | | |
|---|-----------------|-------------|
| N = 44 | | |
| | n | % |
| Edad (años) | 57,9±10 (43-80) | |
| Sexo M/F | 37 / 7 | 84,1 / 15,9 |
| Diabetes mellitus | 12 | 27,27 |
| IBP | 26 | 59,09 |
| <i>Etiología de la cirrosis hepática</i> | | |
| • Alcohólica | 23 | 52,27 |
| • Viral (VHC/VHB) | 8 | 18 |
| • Mixta (alcohol + VHC) | 6 | 13,6 |
| • Metabólica (NASH) | 5 | 11,36 |
| • Criptogenética | 2 | 4,55 |
| Child-Pugh | 2 | 4,55 |
| - A | 13 | 29,55 |
| - B | | |
| - C | 29 | 65,90 |
| MELD | 22,9±8 | |
| <i>Motivo de ingreso en UCI</i> | | |
| Cirugía | 11 | 25 |
| HDA | 8 | 18,18 |
| Encefalopatía hepática | 3 | 6,82 |
| Infección | 6 | 13,64 |
| <i>Procedencia</i> | | |
| • Comunidad | 13 | 29,5 |
| • Hospitalaria | 31 | 70,5 |
| APACHE-II al ingreso | 18,2±8,9 | |

De los 44 pacientes de los que disponemos de datos, 33 muestras resultaron negativas y 13 resultaron positivas para 11 pacientes (dos de ellos presentaban doble colonización por *E. coli* BLEE y *Stenotrophomonas maltophilia*). La prevalencia de colonización por cualquier BMR en la población estudiada fue del 25 %.

Las BMR más frecuentemente aisladas fueron las enterobacterias BLEE (8 muestras positivas de las que 5 casos fueron *E. coli* y 3 casos de *Klebsiella pneumoniae*) seguidas de *Stenotrophomonas maltophilia* (4 casos, dos de ellas coexistiendo con *E. coli* BLEE) y 1 caso de SARM (**Figura 2**).

Figura 2. Tipo de BMR



Factores de riesgo

Al analizar los factores de riesgo incluidos en la lista de verificación por separado, el único factor que se relacionó de forma significativa con la colonización por BMR al ingreso en UCI fue el antecedente de colonización/infección previa por BMR en los 6 meses previos (63,6% vs 9,1%; $p=0.000$; RR 17.5; IC 95% [3,17-96,57]).

Tabla de contingencia

| | | BMR<6m | | Total | |
|--------------|--------------------|--------------------------|--------|--------|--------|
| | | 0 | 1 | | |
| Resultado RZ | 0 | Recuento | 30 | 3 | 33 |
| | | % dentro de Resultado RZ | 90,9% | 9,1% | 100,0% |
| | | % dentro de BMR<6m | 88,2% | 30,0% | 75,0% |
| | 1 | Recuento | 4 | 7 | 11 |
| | | % dentro de Resultado RZ | 36,4% | 63,6% | 100,0% |
| | % dentro de BMR<6m | 11,8% | 70,0% | 25,0% | |
| Total | | Recuento | 34 | 10 | 44 |
| | | % dentro de Resultado RZ | 77,3% | 22,7% | 100,0% |
| | | % dentro de BMR<6m | 100,0% | 100,0% | 100,0% |

Este formato de tabla de contingencia 2x2 se aplicó con cada uno de los factores de riesgo incluidos en la lista de verificación y los resultados se resumen en la **Tabla 5**.

Encontramos 22 pacientes con patología crónica con riesgo de colonización por BMR. Aunque la colonización fue más frecuente en estos pacientes (72,7% vs 42,4%), estas diferencias no alcanzaron la significación estadística ($p=0.08$). De los 32 pacientes que habían recibido tratamiento antibiótico previo 8 presentaron muestras positivas al ingreso, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas.

Los pacientes con enfermedad renal crónica en tratamiento sustitutivo con diálisis fueron 4 (todos ellos en hemodiálisis) y sólo 1 presentó estudio de colonización positivo a su ingreso en UCI. De forma similar, sólo 1 de los 3 pacientes institucionalizados tuvo frotis positivo. Tampoco se encontraron diferencias al analizar el antecedente de infección o ingreso en UCI en los últimos tres meses.

Dado que la totalidad de los pacientes incluidos en el estudio (100% de los 44 pacientes) habían tenido un ingreso hospitalario en los tres meses previos, esta variable

no pudo ser comparada entre el grupo de pacientes colonizados vs no colonizados, pero este hecho muestra la importancia de dicho factor de riesgo.

Tabla 5. Factores de riesgo relacionados con la colonización por BMR (proyecto RZ)

| | COLONIZADOS N=11 | NO COLONIZADOS N=33 | p |
|--|-----------------------------|------------------------------------|----------|
| Ingreso hospitalario >5 días en los tres meses previos | 11 (25%) | 33 (75%) | - |
| Colonización/Infección conocida por BMR | 7 (63,6%) | 3 (9,1%) | p<0.05 |
| Antibióterapia >7 días en el mes previo | 8 (72,7%) | 24 (72,7%) | ns |
| Enfermedad renal crónica en HD-DP* | 1 (9,1%) | 3 (9,1%) | ns |
| Institucionalización** | 2 (6,1%) | 1 (9,1%) | ns |
| Patología crónica*** | 8 (72,7%) | 14 (42,4%) | ns |
| | | | |
| Infección <3m | 7 (63,6%) | 20 (60,6%) | ns |
| UCI<3M | 3 (27,3%) | 7 (21,2%) | ns |

*HD: hemodiálisis, DP: diálisis peritoneal

**Prisión, centros socio-sanitarios, residencias de ancianos, centros de rehabilitación, etc.

***Patología crónica susceptible de colonización, con alta incidencia de colonización/infección por BMR: fibrosis quística, bronquiectasias, úlceras crónicas, etc.

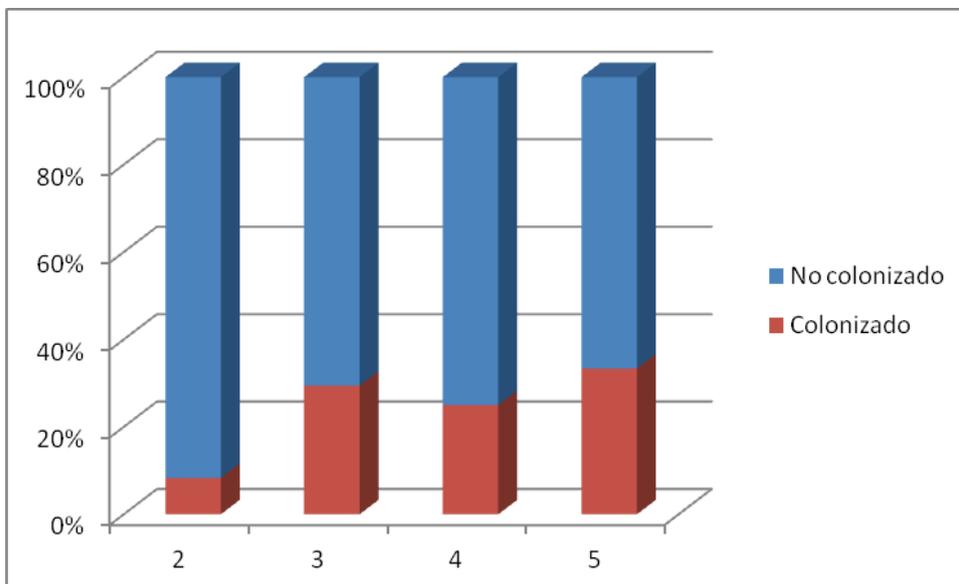
Al analizar los pacientes en función del número de factores de riesgo que tenían a su ingreso en la UCI, la mitad de los pacientes (50%, n=22) presentaban dos factores de riesgo al ingreso, de los que 2 tenían estudio de portadores positivo y 27,7% (n=12) pacientes tenían 3 factores de riesgo, 5 de ellos con resultado de frotis positivo. Dos de los 6 pacientes con 4 factores de riesgo y otros 2 de los 4 pacientes con 5 factores de

riesgo tuvieron estudio de portadores positivo. Ninguno de los pacientes presentó los seis factores del riesgo al mismo tiempo (**Tabla 6 y Figura 3**).

Tabla 6. Frecuencia de colonización en función del número de factores de riesgo al ingreso

| Número de Factores de Riesgo al ingreso | N | % | n Colonizados dentro de N |
|---|----|------|---------------------------|
| 2 | 22 | 50 | 2 (18,2%) |
| 3 | 12 | 27,7 | 5 (45,5%) |
| 4 | 6 | 13,6 | 2 (18,2%) |
| 5 | 4 | 9,1 | 2 (18,2%) |
| 6 | 0 | - | - |

Figura 3: Colonización en función del número de factores de riesgo al ingreso



Al agrupar los factores de riesgo, sí se observaron diferencias significativas entre los pacientes que presentaban 2 factores de riesgo al ingreso respecto a los que presentaban ≥ 3 factores de riesgo (18,2% vs 81,8% respectivamente; $p=0.015$; RR 6.9; IC95% [1,28-37,28])

Tabla 7. Diferencias entre grupos según FR agrupados (2 FR vs ≥ 3 FR):

| | Colonizados n=11 | No colonizados n=33 | P |
|-----------------------------|---------------------|------------------------|-------|
| 2 factores de riesgo | 2 (18,2%) | 20 (60,6%) | |
| ≥ 3 factores de riesgo | 9 (81,8%) | 13 (39,4%) | <0,05 |

Respecto a los 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 (72.7% vs 36.4% respectivamente; $p=0.036$; RR 4.6; IC95% [1,03-21,01]). **Tabla 8.**

De forma similar, los pacientes que recibían tratamiento habitual con un inhibidor de la bomba de protones (IBP) presentaron con mayor frecuencia resultado positivo en el estudio de portadores, aunque esta diferencia no llegó a alcanzar la significación estadística (81,8% vs 51,5% $p=0.07$). Igualmente, encontramos una mayor proporción de pacientes con antecedentes de diabetes mellitus dentro del grupo de colonizados por BMR, pero sin alcanzar tampoco la significación estadística.

No se encontraron diferencias al analizar la edad, el sexo, el consumo activo de alcohol o tabaco, el antecedente de diabetes mellitus, inmunosupresión o el APACHE II en ambos grupos. Tampoco hubo diferencias en cuanto al lugar de procedencia del paciente (comunidad/hospital) ni en los días de hospitalización previos al ingreso en UCI.

Tabla 8. Otros factores de riesgo analizados

| | COLONIZADOS N=11 | NO COLONIZADOS N=33 | p |
|-----------------------------|----------------------------|-------------------------------|-------------|
| Edad | 54,45 ±7,7 | 59,06±10,5 | ns |
| Sexo | | | |
| • Hombre | 11 (100%) | 26 (78,8%) | ns |
| • Mujer | 0 (0%) | 7 (21,2%) | |
| Tabaquismo | 2 (18,2%) | 11 (33,3) | ns |
| Alcohol | 2 (18,2%) | 8 (24,2%) | ns |
| Diabetes mellitus | 4 (36,4) | 8 (24,2%) | ns |
| Inmunosupresión | 1(10%) | 6 (18,2%) | ns |
| Toma de IBP | 9(81,8%) | 17 (51,5%) | ns (p=0.07) |
| Profilaxis Ab | 8(72,7%) | 12 (36,4%) | <0.05 |
| MELD/Child | 23,36±9 / 10,82±2,6 | 22,85±7,7 / 10,15±1,9 | |
| Procedencia | | | |
| • Comunitaria | 3 (23,1%) | 10 (76,9%) | ns |
| • Hospitalaria | 8 (25,8%) | 23 (74,2%) | |
| Días hospitalización | | | |
| previa | 13,3±12,2 | 11,2±22,5 | |
| APACHE II | 12,1±6,5 | 20,3±8,8 | ns |

Impacto clínico de la colonización

La media de estancia en la UCI de los pacientes estudiados (n=44) fue de $6,6 \pm 6,3$ días, sin diferencias significativas entre el subgrupo de pacientes colonizados por BMR y los que no tenían colonización ($4,8 \pm 3,9$ días vs $7,2 \pm 6,9$ días).

De los 11 pacientes colonizados 6 presentaron infección bacteriana durante el ingreso hospitalario y entre los no colonizados 20 presentaron infección hospitalaria, sin que estas diferencias alcanzaran la significación estadística (23,1% vs 76,9%, $p > 0,05$).

Un 47,7% de los pacientes fallecieron durante el ingreso hospitalario (n=21). La mortalidad hospitalaria de los pacientes colonizados fue del 36,4% y la de los pacientes no colonizados fue del 51,5% sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas.

| | COLONIZADOS N=11 | NO COLONIZADOS N=33 | P |
|--------------------------------|----------------------------|-------------------------------|----------|
| Estancia en UCI | 4,8 \pm 3,9 | 7,2 \pm 6,9 | ns |
| Infección hospitalaria | 6 (23,1%) | 20 (76,9%) | ns |
| Mortalidad hospitalaria | 4 (36,4%) | 17 (51,5%) | ns |

7. DISCUSIÓN

La prevalencia de colonización por BMR en los pacientes con cirrosis hepática críticos que requirieron ingreso en UCI en nuestro medio hospitalario fue del 25%. Esta prevalencia es significativamente superior a la descrita en población general según el último informe referente a los datos del registro ENVIN del año 2016 (6,33%), en el que se incluyeron 23.770 pacientes de 200 UCI españolas, de los que sólo un 3,41% tenían cirrosis hepática.

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. 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^{29,30}.

En cuanto a los factores de riesgo asociados a colonización por BMR en estos pacientes, de los seis factores de riesgo incluidos en el protocolo RZ, sólo el antecedente de colonización/infección por BMR en los seis meses previos se asoció de manera significativa con la variable colonización. Sin embargo, a excepción de los pacientes con antibioterapia en el último mes y los pacientes incluidos en programas de hemodiálisis, que presentaban una frecuencia de colonización similar, el resto de factores de riesgo (institucionalización, patología crónica y hospitalización previa) 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.

Cuando analizamos la colonización en función del número de factores de riesgo presentes al ingreso en la UCI encontramos datos llamativos, ya que entre los pacientes con dos factores de riesgo (que supusieron la mitad de nuestra muestra), la frecuencia de colonización fue <10%. Esto supone que muchos de los pacientes aislados no están

colonizados por BMR (20 pacientes en nuestra muestra), con las implicaciones que ello tiene no solamente en el incremento del gasto sanitario, sino también en diferentes efectos secundarios en el paciente.

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 a su ingreso en UCI fue también similar en ambos grupos.

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 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 -29,5%- 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, aunque es posible que este resultado se modificara al aumentar el tamaño muestral.

En cuanto a otros factores de riesgo de colonización estudiados, cabe resaltar que la profilaxis antibiótica previa se asoció de manera significativa con la colonización por BMR en estos pacientes (RR 4.6; IC95% [1,03-21,01]). 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^{3,12}.

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 (81,8% vs 51,5%; p=0.08). 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. Sin embargo, datos recientes confirman que el uso de IBP impacta negativamente en el curso clínico de la peritonitis bacteriana espontánea, con mayor probabilidad de aparición de fallo renal agudo y encefalopatía hepática

grave³¹; y de hecho, las últimas guías de práctica clínica recomiendan evitarlos siempre que sea posible en estos pacientes³².

Por el contrario, no encontramos asociación significativa entre diabetes, alcoholismo, consumo activo de tabaco o inmunosupresión con la colonización por BMR.

Finalmente, en nuestro estudio no hemos encontrado diferencias en cuanto a los días de estancia en UCI ni a mortalidad hospitalaria lo que apoya el concepto de que la simple colonización por BMR no ensombrece el pronóstico del paciente.

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.

Finalmente se podría completar el estudio analizando qué porcentaje de pacientes colonizados por BMR (que hemos demostrado que no tienen mayor estancia en UCI ni mortalidad hospitalaria) presentan infección por BMR, los factores predisponentes para la misma y si se relaciona con peor pronóstico a largo plazo.

8. CONCLUSIONES

1. La colonización por BMR es muy frecuente en la población cirrótica crítica de nuestro área, siendo las enterobacterias BLEE las BMR más frecuentemente aisladas.
2. La colonización/infección previa por BMR en los últimos seis meses y la profilaxis antibiótica son los únicos factores de riesgo que se relacionan de forma significativa con la colonización por BMR en la población cirrótica.
3. El riesgo de colonización no está influenciado por variables demográficas como edad y sexo y tampoco por el grado de insuficiencia hepática o índice de gravedad de paciente a su ingreso en UCI.
4. La colonización por BMR no parece impactar en la estancia en UCI, en la frecuencia de infección ni en la mortalidad hospitalaria de estos pacientes.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Fernández J, Gustot T. Management of bacterial infections in cirrhosis. *J Hepatol* 2012; 56 (Suppl.1). S1-S12
2. Gustot T, Durand F, Lebrech D, Vincent JL; Moreau R. Severe sepsis in cirrhosis. *Hepatology* 2009; 50: 2022-2033.
3. Fernández 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: 1551-1561.
4. Jalan R, Fernández J, Wiest R, Schnabl B, Moreau R, Angeli P, et al. Bacterial infections in cirrhosis: a position statement based on the EASL Special Conference 2013. *J Hepatol* 2014; 60: 1310-1324.
5. 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: 1246-1256.
6. Guarner C. *Gastroenterología y Hepatología Continuada* 2006; 5 (1): 14-17
7. Bernard B, Grangé JD, Khac EN et al. Antibiotic prophylaxis for the prevention of bacterial infections in cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding: a meta-analysis. *Hepatology* 1999; 29: 1655-61.
8. Yoshida H, Hamada T, Inuzuka S et al. Bacterial infection in cirrhosis, with and without hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 2067-71.
9. Llach J, Rimola A, Navasa M et al. Incidence and predictive factors of first episode of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis with ascites: relevance of ascitis fluid protein concentration. *Hepatology* 1992; 16: 724-7.
10. Ginès P, Rimola A, Planas R et al. Norfloxacin prevents spontaneous bacterial peritonitis recurrence in cirrhosis: results of a double-blind, placebo controlled trial. *Hepatology* 1990; 12: 716-24.
11. Fernández F, Navasa M, Gómez J et al. Bacterial infections in cirrhosis: epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis. *Hepatology* 2002; 35: 140-8
12. Tandon P, Delisle A, Topal JE, García-Tsao G. High prevalence of antibiotic-resistant bacterial infections among patients with cirrhosis at a US Liver Center. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 1291-8.

13. Merli M, Lucidi C. Bacterial resistance in cirrhotic patients: an emerging reality. *J Hepatol* 2012; 56: 756-7.
14. Ariza X, Castellote J, Lora-Tamayo J, Girbau A, Salord S, Rota R et al. Risk factors for resistance to ceftriaxone and its impact on mortality in community, healthcare and nosocomial spontaneous bacterial peritonitis. *J Hepatol* 2012; 56: 825-32.
15. Acevedo J, Silva A, Prado V, Fernández J. The new epidemiology of nosocomial bacterial infections in cirrhosis: therapeutical implications. *Hepatol Int* 2013; 7: 72-79.
16. Merli M, Ludici 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.
17. Lutz P, Nischalke HD, Kräner B, Goeser F, Kaczmarek DJ, Schlabe S et al. Antibiotic resistance in healthcare-related and nosocomial spontaneous bacterial peritonitis. *Eur J Clin Invest* 2017 47(1); 44-52.
18. Salerno F, Borzio M, Pedicino C, Simonetti R, Rossini A, Boccia S et al. The impact of infection by multi-drug-resistant agents in patients with cirrhosis. A multicenter prospective study. *Liver Int* 2015.
19. 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.
20. European Centre for Disease Prevention and Control and European Medicines Agency. ECDC/EMA Joint Technical Report. The Bacterial Challenge: Time to React 2009.
21. Merli M, Lucidi C, Giannelli 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: 979-985.
22. 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; 18:268-281.
23. 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: 639-644.
24. Kollef MH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ. Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. Chest 199; 115: 462-474. 11rz
 25. Programas de Optimización de uso de Antimicrobianos (PROA) en hospitales. Documento de consenso GEIH-SEIMC, SEFH y SEMPSPH. <http://www.seimc.org/contenidos/gruposdeestudio/geih/dcientificos/documentos/geih-dyc-2011-PROA.pdf>
 26. Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades de Coronarias. Proyecto Resistencia Zero. http://hws.vhebron.net/resistencia-zero/descargas/MODULO%20FORMACIO%20EN%20rz_19_03_2014.pdf.
 27. Tamara Revuelto, Patricia Carrera, Alberto Luè, Estela Solanas, Trinidad Serrano, **Sara Lorente**. Multiresistant bacteria in cirrosis: prevalence, risk factors and impact on mortality. EASL Monothematic Conference: Bacterial Infections in Cirrhosis. Mayo 2013, Barcelona, Spain
 28. Sánchez Carrillo C, Guerrero Gómez C, Cercenado E, Cantón R. 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). <http://seimc.org/documentos/protocolos/microbiología.2003>
 29. V.E.P. González, F. Marco, M. Arteaga, E. Reverter, A. Escorsell, J. Mensa, P. Ginès, A. Soriano, J. Vila, J. Fernández. 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.
 30. P. Albiol Viñals, B. Orobítg Doménech, R. Reig Valero, C. Mínguez Gallego, R. Moreno Muñoz, N. Montañana Rosell 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.

31. Tergast TL, Wranke A, Laser H, Gerbel S, Manns MP, Cornberg M, Maasoumy B. Dose-dependent impact of proton pump inhibitors on the clinical course of spontaneous bacterial peritonitis. *Liver Int* 2018; Apr 19 doi: 10.1111/liv.13862. [Epub ahead of print].
32. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2018.

Agradecimientos: En este trabajo han colaborado Daniel Abad Baroja y Trinidad Serrano Aulló.