



MÁSTER
UNIVERSITARIO EN
INVESTIGACIÓN
Y MEDICINA
CLÍNICA



FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

TRABAJO FIN DE MÁSTER

**Bacterias multirresistentes en pacientes con
cirrosis hepática: epidemiología, pronóstico y
factores de riesgo.**

Alumno: Sergio Béjar Serrano

Tutor: Rodrigo Joaquín Jover Martínez

Salvador Benlloch Pérez

Curso: 2016-2017

ÍNDICE

1. Resumen/Abstract
2. Abreviaturas
3. Cuerpo del trabajo
 - 3.1 Introducción
 - 3.1.1 Marco teórico
 - 3.1.2 Justificación del estudio
 - 3.2 Hipótesis
 - 3.3 Objetivos
 - 3.3.1 Objetivo principal
 - 3.3.2 Objetivos secundarios
 - 3.4 Diseño y metodología
 - 3.4.1 Diseño del estudio
 - 3.4.2 Criterios de inclusión y exclusión
 - 3.4.3 Variables del estudio
 - 3.4.3.1 Definiciones
 - 3.4.4 Análisis de los datos
 - 3.4.5 Dificultades y limitaciones
 - 3.4.6 Aspectos éticos
 - 3.4.7 Aplicabilidad y utilidad de los resultados
 - 3.4.8 Presupuesto
 - 3.4.9 Cronograma
 - 3.5 Resultados preliminares
 - 3.5.1 Población de estudio
 - 3.5.2 Características basales
 - 3.5.3 Análisis según foco infeccioso
 - 3.5.4 Infecciones según lugar de adquisición
 - 3.5.5 Aislamientos microbiológicos
 - 3.5.6 Antibioterapia empírica
 - 3.5.6.1 Tratamiento de elección
 - 3.5.6.2 Efectividad del tratamiento empírico
 - 3.5.7 Impacto clínico
 - 3.5.8 Factores de riesgo
 - 3.6 Discusión
4. Bibliografía
5. Anexos

1. RESUMEN

Introducción

Las infecciones bacterianas son una de las principales causas de complicación en pacientes cirróticos. La prevalencia de infecciones por gérmenes considerados multirresistentes se encuentra en aumento, lo que se ha asociado con un aumento de la morbimortalidad.

Objetivos

Estudiar la epidemiología de las infecciones por gérmenes multirresistentes en pacientes cirróticos ingresados en nuestro centro y analizar los factores de riesgo y pronósticos asociados a su aparición.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo en el que se analizaron a los pacientes con cirrosis hepática que desarrollaron una infección durante un ingreso del 1 de julio de 2014 al 31 de agosto de 2016 en el Hospital Universitario y Politécnico La Fe.

Resultados:

Se analizaron 102 aislamientos microbiológicos (86 infecciones en 72 pacientes). Un 50% (43) de las infecciones fueron adquiridas en la comunidad; 31 asociadas a los cuidados de la salud (36%) y 12 nosocomiales (14%). La infección urinaria fue el foco más frecuente (26 casos; 30,2%) seguida de la peritonitis bacteriana espontánea (19 casos; 22,1%). 57 infecciones (55,8%) fueron ocasionadas por Gram negativos, siendo *Escherichia coli* la causa más frecuente (30 aislamientos, 29,4%). La tasa global de multirresistencia fue del 28,4% (29 aislamientos), siendo más frecuente en las infecciones nosocomiales (OR 18,5; IC 95%: 3,87-88,54; p=0,000) y asociadas a los cuidados de la salud (OR 3,39; IC 95%: 1,09-10,54; p=0,048). Otras variables que se asociaron con un mayor riesgo fueron el uso de antibióticos en los últimos 90 días (OR 4,37; IC95%: 1,59-11,99; p=0,005), ingreso reciente (OR 3,18; IC95%: 1,19-8,47; p=0,018), enfermedad oncológica activa (OR 2,93; IC95%: 1,08-7,99; p=0,038) y el uso de norfloxacino como profilaxis de peritonitis bacteriana espontánea (OR 3; IC95%: 1,02-8,79; p=0,012). El desarrollo de sepsis (OR 3,13; IC95% 1,18-8,32; p=0,025) fue más frecuente en los pacientes con infección por bacterias multirresistentes. El fracaso

de la antibioterapia empírica se relacionó de manera significativa con mayor desarrollo de insuficiencia renal aguda (OR 2,72; IC95% 1,45-5,13; p=0,000), sepsis (OR 2,024; IC95% 1,13-3,63; p=0,012), shock séptico (OR 4,69; IC95% 1,26-17,39; p=0,002), necesidad de ingreso en UCI (OR 3,53; IC95% 1,23-10,11; p=0,003) y mortalidad (OR 7,05; IC95% 1,86-26,75; p=0,000)

Conclusión:

Los resultados de nuestro estudio indican que más de la cuarta parte de las infecciones en cirróticos están provocadas por bacterias multirresistentes. Las implicaciones que tiene este hecho sobre el pronóstico de los pacientes obliga a plantearse la necesidad de iniciar tratamiento antibiótico empírico de amplio espectro en pacientes con factores de riesgo para presentar infecciones por estos gérmenes. La adecuación a la epidemiología local, una desescalada antibiótica precoz, la investigación de nuevas medidas de prevención de la infección y la adopción de medidas de aislamiento efectivas son elementos clave para su control.

PALABRAS CLAVE:

Farmacorresistencia Bacteriana Múltiple; cirrosis hepática; epidemiología; factores de riesgo.

ABSTRACT

Introduction

Bacterial infections are one of the main causes of hospitalizations in cirrhotic patients. The prevalence of multiresistant bacteria is currently increasing. This has been associated to high levels of morbidity and mortality rates.

Objectives

Our main goal was to assess the epidemiology of infections caused by multiresistant bacteria (MRB) infections in cirrhotic patients admitted in our center and to analyze risk factors associated to a worse outcome.

Materials and methods

We performed a retrospective study on patients with liver cirrhosis who developed an infection during hospitalizations between July 1, 2014 and August 31, 2016 at our center (*La Fe University Hospital, Valencia, Spain*).

Results

102 microbiological isolates (86 infections in 72 patients) were analyzed. There were 46 (50%) community-acquired infections, 33 (36%) associated to healthcare and 12 (14 %) nosocomial. Urinary infection was the most frequent focus (26 cases, 30.2%) followed by spontaneous bacterial peritonitis (19 cases, 22.1%). 57 infections (55.8%) were caused by Gram negative bacteria, mainly *Escherichia coli*. The overall multiresistance rate was 28.4% (29 isolates), and this was specially important in nosocomial infections (OR 18,5; CI 95%: 3,87-88,54; p=0,000) and healthcare-associated infections (OR 3,39; IC 95%: 1,09-10,54; p=0,048). Other variables associated with increased risk of MRB were use of antibiotics in the last 90 days (OR 4,37; IC95%: 1,59-11,99; p=0,005), recent admission (OR 3,18; IC95%: 1,19-8,47; p= 0,018), active oncologic disease (OR 2,93; IC95%: 1,08-7,99; p=0,038), and use of norfloxacin as prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis (OR 3; IC95%: 1,02-8,79; p=0,012). The development of sepsis (OR 3,13; IC95% 1,18-8,32; p=0,025) was more frequent in patients with MRB infection. The failure of empirical antibiotic therapy was significantly related to the development of acute renal failure (OR 2,72; CI95% 1,45-5,13; p=0,000), sepsis (OR 2,024; CI95% 1,13-3,63; p=0,012), septic shock (OR 4,69; CI95% 1,26-17,39; p=0,002), ICU admission (OR 3,53; CI95% 1,23-10,11; p=0,003) and mortality (OR 7,05; CI95% 1,86-26,75; p=0,000).

Conclusion

Our results show that more than 25% of infections in cirrhotic patients are caused by MRB. Worse outcomes in this group of patients prove the need to initiate broad spectrum antibiotic treatment in patients with risk factors for MRB infections. Adequacy to local epidemiology, early antibiotic de-escalation, together with research into new measures to prevent infection and concrete effective isolation measures are key elements to appropriate manage of infections caused by these germs.

KEYWORDS

Drug Resistance, Multiple, Bacterial; liver cirrhosis; epidemiology; risk factors.

2. ABREVIATURAS

BLEE: Betalactamasas de espectro extendido

BMR: Bacterias multirresistentes

CAID: Disfunción inmune asociada a la cirrosis (en inglés)

CDC: Centros para el Control y la Prevención de las Enfermedades

CTG: Cefalosporinas de tercera generación

EASL: Asociación Europea para el Estudio del Hígado

ECDC: Centro Europeo para la Prevención y el Control de las Enfermedades

INR: International Normalized Ratio

ITU: Infección del tracto urinario

MELD: Mayo End Stage Liver Disease

NASH: Esteatohepatitis no alcohólica (en inglés: Non Alcoholic Steatohepatitis).

PBE: Peritonitis bacteriana espontánea

PMN: Polimorfonucleares

SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina

SIRS: Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica

VHB: Virus de la hepatitis B

VHC: Virus de la hepatitis C

VHD: Virus de la hepatitis D

VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana

VRE: *Enterococcus spp* resistentes a vancomicina

VSE: *Enterococcus spp* sensibles a vancomicina

UCI: Unidad de cuidados intensivos

3. CUERPO DEL TRABAJO

3.1. INTRODUCCIÓN

3.1.1. MARCO TEÓRICO

Las infecciones bacterianas en pacientes con cirrosis suponen una de las causas más frecuentes de descompensación aguda y de insuficiencia hepática crónica reagudizada (1,2).

Su prevalencia al ingreso o durante la hospitalización es del 25-40%, casi 5 veces superior a la de la población general (3–5). Además, las complicaciones y la mortalidad son más elevadas que en pacientes no cirróticos (6) con mayor tendencia al desarrollo de sepsis y shock séptico, especialmente si hablamos de aquellos que requieren cuidados intensivos (7). Esto supone un problema sanitario de primer orden, pues constituye una importante causa de morbilidad y aumento del gasto sanitario (8).

La infección en el paciente cirrótico.

Los focos de infección más frecuentes son la peritonitis bacteriana espontánea (PBE) y las infecciones del tracto urinario (ITU). En un segundo plano tenemos neumonías, celulitis, y otras infecciones como bacteriemia espontánea, sepsis por catéter, endocarditis...

La susceptibilidad a la infección en los pacientes cirróticos está mediada por diferentes factores. Por una parte, presentan diversas alteraciones en el sistema inmunitario, reunidas recientemente bajo el nombre de “*disfunción inmune asociada a la cirrosis*” (por sus siglas en inglés *CAID*)” (9), que afectan a la respuesta innata y adaptativa. Todo ello conlleva un riesgo aumentado de infección y, además, una tendencia a una respuesta inmune anómala que predispone a desarrollar un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) de manera más frecuente que en la población general (10,11).

De forma paralela, y sobre todo cuando se desarrolla la hipertensión portal, existe un incremento en la permeabilidad intestinal y una tendencia a la disbiosis intestinal, con disminución de la flora comensal y sobrecrecimiento de enterococos, enterobacterias y estreptococos (12), que hacen de la translocación bacteriana espontánea a nivel entérico uno de los mecanismos más frecuentes de infección (10). Esto explicaría que los

gérmenes que con mayor frecuencia causan infección en pacientes cirróticos sean enterobacterias y cocos Gram positivos.

Por este motivo las cefalosporinas de tercera generación (CTG), debido a su amplio espectro y escasa toxicidad, han sido y continúan siendo el *gold estándar* para el tratamiento empírico de la mayoría de infecciones adquiridas en la comunidad (13). Sin embargo, la tasa de fracasos al tratamiento con CTG ha aumentado de manera importante en los últimos años debido a los múltiples cambios epidemiológicos que se han ido sucediendo, llegando a alcanzar hasta el 50% en algunos países (14).

Cambios epidemiológicos

Un trabajo publicado en 2002 por el equipo del Hospital Clínico de Barcelona (3) evidenció un aumento en la proporción de infecciones producidas por bacilos Gram negativos resistentes a quinolonas y cocos Gram positivos, siendo estos últimos responsables de más de la mitad de las infecciones nosocomiales. Esto se relacionó de manera directa con la toma prolongada de norfloxacin como profilaxis de la PBE y con la realización de técnicas invasivas (vías centrales, sondaje urinario, cateterismos...).

Años más tarde, en 2012, el mismo grupo elaboró otro trabajo (4) en el que detectaron un incremento significativo en la tasa de infecciones ocasionadas por bacterias multirresistentes (BMR), especialmente en las producidas en el ámbito hospitalario, pasando de una incidencia menor del 10% a más del 25% en tan solo 10 años. Esta tendencia se ha constatado también en múltiples estudios realizados en otros centros internacionales. Esto motivó que la Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL) elaborara un documento en el año 2013 para alertar a la comunidad científica sobre estos cambios (5) en la incidencia de BMR.

Multirresistencia bacteriana

Las infecciones por BMR se han correlacionado con un peor pronóstico, mayor frecuencia de complicaciones (shock séptico, necesidad de ingreso en UCI, prolongación de la estancia hospitalaria) y una mayor mortalidad (4,15). Aunque con ligeras discrepancias entre los diferentes estudios, los factores que más se asocian a un mayor riesgo de infección por estos gérmenes son: la adquisición en el ámbito sanitario, la profilaxis de larga duración con norfloxacin, el uso de betalactámicos en los últimos 3 meses y el aislamiento de gérmenes multirresistentes en los últimos 6 meses (16).

Las principales BMR consideradas como tales en la literatura científica son: bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), bacilos Gram negativos no fermentadores (*Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia* y *Acinetobacter baumannii*), bacterias productoras de carbapenemasas, *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) y enterococos susceptibles o resistentes a vancomicina (VSE, VRE).

La prevalencia de estos microorganismos resulta muy variable entre países e incluso entre hospitales. Mientras en España un 20-30% de las infecciones en cirróticos están ocasionadas por este tipo de gérmenes, en Italia se disparan hasta el 40% y en otros países como Turquía no alcanzan el 10% (14). Esta heterogeneidad geográfica no sólo afecta a la prevalencia de aislamientos, sino que también lo hace al patrón de multirresistencias (16). Esta variabilidad está condicionada en parte por la predisposición a publicar los casos según la zona geográfica, y en este sentido faltan estudios a nivel local y nacional que reporten de forma fiable las tasas de infección por BMR en pacientes cirróticos.

Las enterobacterias productoras de BLEE tienen una distribución prácticamente mundial aunque con una prevalencia variable según el país (5) y una mayor frecuencia en infecciones nosocomiales. España es uno de los países con una prevalencia más alta (4,15,17), alcanzando el 15-35% del total respecto a un 23-39% a nivel global (5). En infecciones adquiridas en la comunidad se obtienen un porcentaje del 0-10% según la serie (4,17). Especialmente remarcable es que cada vez es mayor su presencia en el ambiente comunitario (18,19).

El uso de carbapenemes para el tratamiento de la infección en el paciente cirrótico se ha extendido en los últimos años, Estos fármacos constituyen el tratamiento de elección de las infecciones por bacterias productoras de BLEE y se han incorporado a las guías de práctica clínica (14,16) como tratamiento de primera línea para aquellos pacientes con alto riesgo de infección por dichos microorganismos. El sometimiento a esta presión ambiental ha provocado la aparición de bacterias productoras de carbapenemasas (20,21). Las opciones terapéuticas en estos microorganismos quedan relegadas a unos pocos fármacos como tigeciclina y colistina, lo que acota las posibilidades de tratamiento de manera notable.

Los cocos Gram positivos multirresistentes muestran una distribución muy heterogénea, aunque prácticamente limitada al ámbito nosocomial. La mayoría de enterococos resistentes a vancomicina se encuentran en Norteamérica y en algunos países europeos (Irlanda, Portugal, Reino Unido...), siendo su presencia en España casi nula (menor del 5% de las infecciones por *Enterococcus faecium*) (14). Por el contrario, los SARM muestran una distribución geográfica más homogénea, con una prevalencia aproximada del 5-10% de las infecciones por *S. aureus* (16).

Manejo de la infección en el cirrótico

Dado que el éxito en la resolución de la infección depende de la instauración de una antibioterapia adecuada de manera precoz, se han elaborado de forma reciente diversas publicaciones (5,14–16) con el objetivo de proporcionar una pauta empírica adecuada al riesgo de presentar una infección por un germen multirresistente en el paciente cirrótico. Todas ellas coinciden en la necesidad de adecuar la primera línea de antibioterapia a la gravedad de la infección, a la presencia de factores de riesgo para BMR y a la epidemiología local.

La más reciente, publicada en *Journal of Hepatology* en 2016 (14), reserva el uso de CTG para las infecciones adquiridas en la comunidad sin signos de sepsis grave o shock séptico y sin factores de riesgo para BMR. En aquellas que no reúnan estos requisitos deberían emplearse antibióticos con cobertura para BMR según la epidemiología local. En regiones con baja prevalencia de bacterias BLEE se recomienda el uso de piperacilina-tazobactam independientemente del foco infeccioso. Si la prevalencia de bacterias BLEE es elevada deberían emplearse carbapenemes: meropenem si existen criterios de sepsis grave o shock séptico, o ertapenem en el caso contrario. La adición de vancomicina u otro fármaco con cobertura frente a Gram positivos (linezolid, daptomicina, tigeciclina...) deberá ajustarse a la prevalencia local de infecciones por SARM y enterococos susceptibles o resistentes a vancomicina. A las 48-72 horas se debe reevaluar la situación y valorar la desescalada antibiótica en función de los hallazgos microbiológicos para prevenir el desarrollo de resistencias. Estas recomendaciones pueden consultarse de manera más detallada en el Anexo 1.

3.1.2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

La resistencia antibiótica es un problema de primer orden en la práctica médica actual. Las particularidades de los pacientes cirróticos (su fisiopatología, el alto número de procedimientos invasivos a los que se someten, su mayor predisposición a la infección que la población general...), hacen de ellos un grupo de características especiales que requiere de una evaluación específica.

La prevalencia de infecciones por bacterias multirresistentes en pacientes cirróticos se encuentra en aumento. Las guías de práctica clínica actuales recomiendan adecuar las pautas de tratamiento antibiótico empírico al riesgo individual de presentar infección por BMR y a las características epidemiológicas de cada región. Hasta el momento, en España, sólo se han publicado tres estudios que evaluaban directamente la prevalencia de gérmenes multirresistentes en infecciones en pacientes cirróticos (4,17,22).

Por este motivo nos planteamos como eje central del estudio la necesidad de saber cuál es la prevalencia en nuestro centro de este tipo de microorganismos en pacientes cirróticos, compararla con los datos de otros centros e identificar su repercusión sobre el pronóstico y los factores de riesgo asociados a su aparición. Se trata del primer estudio de este tipo llevado a cabo en la Comunidad Valenciana.

3.2. HIPÓTESIS

El diseño primordial del estudio está orientado a la descripción de las características epidemiológicas de las infecciones bacterianas en pacientes cirróticos ingresados en nuestro centro, en especial de las producidas por gérmenes multirresistentes, Sin embargo, a pesar de su carácter descriptivo, en su planteamiento subyacen las siguientes hipótesis:

- Las infecciones por gérmenes multirresistentes en pacientes cirróticos se relacionan con un peor pronóstico y una mayor tasa de complicaciones.
- Existen factores de riesgo que aumentan la probabilidad de que la infección esté producida por gérmenes multirresistentes.

3.3. OBJETIVOS

3.3.1. OBJETIVO PRINCIPAL

- Describir las características epidemiológicas de las infecciones bacterianas, prestando especial atención a las ocasionadas por gérmenes multirresistentes, en pacientes cirróticos ingresados en el Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia desde el 1 de mayo de 2014 al 31 de agosto de 2016.

3.3.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Analizar los principales factores de riesgo asociados a la aparición de infecciones ocasionadas por bacterias multirresistentes.
- Evaluar el impacto clínico (desarrollo de sepsis, shock séptico, intubación orotraqueal, insuficiencia renal aguda, necesidad de ingreso en UCI y mortalidad) de las infecciones por bacterias multirresistentes.

3.4 DISEÑO Y METODOLOGÍA

3.4.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Presentamos un estudio observacional, retrospectivo y transversal de carácter fundamentalmente descriptivo en el que se incluyeron a un total de 86 pacientes con diagnóstico confirmado de cirrosis hepática que desarrollaron infección bacteriana bien al ingreso o durante la estancia hospitalaria entre el 1 de julio de 2014 al 31 de agosto de 2016 en el Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia (España). De manera

adicional se realizó un análisis exploratorio para evaluar los factores de riesgo asociados a la aparición de infecciones por bacterias multirresistentes y su impacto clínico.

Obtención de los datos: Los datos de los pacientes se recogieron a partir de las historias clínicas (anamnesis, notas de evolución, analíticas y hojas de prescripción) y fueron cruzados con la información obtenida del laboratorio de microbiología (cultivos, aislamientos microbiológicos, antibiogramas) a través de una hoja de recogida de datos (ver Anexo 2) elaborada a tal efecto. La obtención de las historias clínicas se realizó a partir de los diagnósticos codificados en los informes de alta.

3.4.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Se incluyeron a todos los pacientes mencionados en el apartado anterior, mayores de 18 años, que estuvieran registrados e identificados con nombre, apellidos y fecha de nacimiento y con al menos un aislamiento microbiológico demostrable durante el ingreso hospitalario.

Se excluyeron a aquellos pacientes receptores de algún trasplante de órgano sólido o de tejido hematopoyético, que tuvieran infección VIH o algún otro tipo de inmunodeficiencia.

3.4.3. VARIABLES DEL ESTUDIO

Las variables recogidas han sido:

- *Información microbiológica:* germen, tipo de bacteria (Gram positivo o negativo), criterios de multirresistencia.
- *Posibles factores de riesgo:* sexo, edad, etiología de la cirrosis, insuficiencia renal crónica, diabetes mellitus, enfermedad oncológica activa, alcoholismo activo, parámetros de gravedad al ingreso (creatinina, bilirrubina, INR, escala MELD), foco infeccioso, lugar de adquisición, hospitalización en los últimos 90 días, toma de antibióticos en los últimos 90 días, profilaxis antibiótica con norfloxacino, tratamiento con rifaximina, efectividad tratamiento empírico, estancia en UCI y aislamiento de BMR en los últimos 6 meses.
- *Medición de impacto clínico:* necesidad de ingreso en UCI y de intubación orotraqueal, el desarrollo de insuficiencia renal aguda, sepsis, shock séptico y la mortalidad.

3.4.4.1. DEFINICIONES

- Criterios de multirresistencia:

Para definir la multirresistencia se tomó como referencia un documento publicado en 2012 fruto del consenso entre el CDC (Centros para el Control y la Prevención de las Enfermedades) y el ECDC (Centro Europeo para la Prevención y el Control de las Enfermedades) (23). A su vez, esta definición es la más ampliamente empleada en los estudios que versan sobre las infecciones en pacientes cirróticos.

Se catalogaron como multirresistentes aquellos microorganismos con ausencia de sensibilidad a al menos un antibiótico de tres o más familias consideradas de utilidad para el tratamiento de las infecciones producidas por cada una de las especies bacterianas consideradas (ver anexo 3).

Los gérmenes aislados que se consideraron como BMR fueron: enterobacterias productoras de BLEE, betalactamasa inducible tipo AMPc o carbapenemasas (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Proteus mirabilis*), *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecium* sensible a vancomicina, *Acinetobacter baumannii*, *Staphylococcus aureus* meticilín resistente (SAMR) y *Stenotrophomonas maltophilia*.

- Clasificación del foco infeccioso:

- *Peritonitis bacteriana espontánea*: definida como el hallazgo de más de 250 leucocitos polimorfonucleares (PMN) por mm³ de líquido ascítico, independientemente del resultado de los cultivos. Se considera como infección resuelta cuando el recuento de PMN descienda por debajo de 250 por mm³ en dos determinaciones consecutivas separadas 48 horas entre sí.

- *Infección del tracto urinario (ITU)*: definida como la presencia de síntomas urinarios acompañada de sedimento urinario patológico (más de 10 leucocitos por campo) o urocultivo positivo. Se considera resuelta aquella ITU que mejore clínicamente y negativice un cultivo previamente positivo.

- *Neumonía*: signos y síntomas sugerentes de infección respiratoria acompañados de hallazgos compatibles en pruebas de imagen. Se considera resuelta aquella que muestre mejoría clínica acompañada de desaparición de los hallazgos radiológicos.

- *Otras*: bacteriemia espontánea del cirrótico, celulitis, endocarditis, empiema pleural espontáneo y sepsis por catéter, definidas según criterios clásicos.

- Clasificación de las infecciones según lugar de adquisición (24):

- *Infecciones adquiridas en la comunidad*: infecciones presentes en el momento del ingreso o desarrolladas en las primeras 48 horas desde el mismo.

- *Infecciones asociadas a los cuidados de la salud*: aquellas que debutan en las primeras 48 horas desde el ingreso en pacientes con:

- Ingreso hospitalario reciente (al menos 48 horas en los 90 días anteriores).
- Atendidos en un centro de hemodiálisis en los últimos 30 días.
- Residentes en un centro de cuidados de larga estancia o que requieran de cuidados sanitarios especiales.

- *Infecciones nosocomiales*: aquellas que se manifiestan a partir de las 48 horas del ingreso.

3.4.5. ANÁLISIS DE LOS DATOS

Se realizó un análisis descriptivo de las características basales de la población y demás variables del estudio. Todas las variables cuantitativas se describen mediante la media y la mediana, empleando como medidas de dispersión la desviación estándar y los cuartiles 1 y 3 según el caso.

Además, se realizó un análisis bivariado para establecer la relación entre cada variable individual y el desenlace empleando en cada caso la prueba estadística adecuada según el tipo de variable: T de Student para muestras independientes con variables continuas de distribución paramétrica, la prueba de U Mann-Whitney para variables cuantitativas con distribución no paramétrica, ANOVA para contrastar las variables cuantitativas con distribución paramétrica con variables cualitativas de tres o más categorías y la de ji al cuadrado de Pearson para las variables cualitativas. Se consideraron estadísticamente significativos los resultados con una p menor a 0,05.

Para la recogida y análisis de los datos se usó el software SPSS Statistics 23.0[®].

3.4.6. DIFICULTAD Y LIMITACIONES

La principal limitación del estudio ha sido la obtención de una población escasa, más de lo que se esperaba en un primer momento. Este hecho se debió probablemente a la falta de codificación de los diagnósticos en los informes de alta y al escaso número de cultivos positivos. Aunque las causas de este último hecho son difíciles de analizar, dado el diseño retrospectivo del estudio, es posible que esté en relación con una toma de cultivos defectuosa: recogida tras iniciar tratamiento antibiótico, toma de un único hemocultivo en lugar de dos en diferentes lugares de punción... A pesar de ello se han obtenido unos resultados consistentes y compatibles con las publicaciones realizadas hasta la fecha, aunque se podría haber conseguido mayor potencia estadística de haber ampliado el período de estudio.

La falta de generalización de resultados a otros hospitales no supone una limitación, pues el objetivo principal es estimar la prevalencia de BMR en nuestro centro.

3.4.7. ASPECTOS ÉTICOS

El estudio ha obtenido la aprobación del Comité de Ética en Investigación Clínica, competencia del Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital La Fe (IIS). Para la realización del estudio también se tuvieron en cuenta los principios de la Declaración de Helsinki. La identidad de los pacientes fue protegida y anonimizada en todo momento, siendo codificada mediante un código alfanumérico durante la recogida de datos. Todos los archivos fueron digitalizados y protegidos mediante contraseña, imposibilitándose su acceso a personal ajeno al estudio. y cumplen las normas de confidencialidad de acuerdo.

3.4.8. APLICABILIDAD Y UTILIDAD DE RESULTADOS

Los resultados obtenidos tras la realización de este estudio permitirán conocer la epidemiología de las infecciones bacterianas en los pacientes cirróticos de nuestro hospital, posibilitando la comparación con los datos registrados en otros centros nacionales e internacionales. Esta información podría ser aprovechada para optimizar la elección de antibioterapia empírica en esta población, para así disminuir de la morbimortalidad asociada a dichas infecciones.

Sería de especial interés realizar una segunda fase prospectiva con diferentes objetivos: establecer un protocolo en el manejo de la infección en el paciente cirrótico,

sistematizar la toma de muestras microbiológicas para su estudio (tanto cultivos de vigilancia como diagnósticos) y estudiar la evolución de la epidemiología bacteriana en esta población.

3.4.9. PRESUPUESTO

El único gasto necesario para la realización del estudio fue el derivado de la obtención del hardware y software necesario para la obtención, registro y análisis de los datos. Ninguno de los miembros participantes recibirá una remuneración económica por su colaboración.

3.4.10. CRONOGRAMA

- Inicio del estudio: marzo 2017
- Recogida de datos: abril y mayo 2017
- Análisis de los datos y redacción preliminar del trabajo: junio y julio 2017
- Preparación del manuscrito final y presentación en la Universidad Miguel Hernández como Trabajo Fin de Máster del “Máster en Investigación y Medicina Clínica”: agosto y septiembre 2017.

3.5. RESULTADOS PRELIMINARES

3.5.1. POBLACIÓN DE ESTUDIO

Se realizó un estudio retrospectivo en el que se evaluó a un total de 217 pacientes con diagnóstico confirmado de cirrosis hepática que desarrollaron una infección bacteriana, según los diagnósticos codificados en el informe de alta y los registros del laboratorio de microbiología, bien al ingreso o durante su estancia en el Hospital Universitario y Politécnico La Fe desde el 1 de julio de 2014 al 31 de agosto de 2016. 78 fueron excluidos por haber sido sometidos a trasplante de órgano sólido o hematopoyético, ser portadores de VIH o tener algún otro tipo de inmunodeficiencia. De los 139 pacientes restantes 67 se excluyeron por no haberse aislado ningún germen en los cultivos realizados. Finalmente, sólo se analizaron los 72 pacientes que presentaron al menos un aislamiento microbiológico, con un total de 102 bacterias detectadas en 86 infecciones (ver Figura 1). Cada infección desarrollada durante el ingreso fue considerada de manera individual.

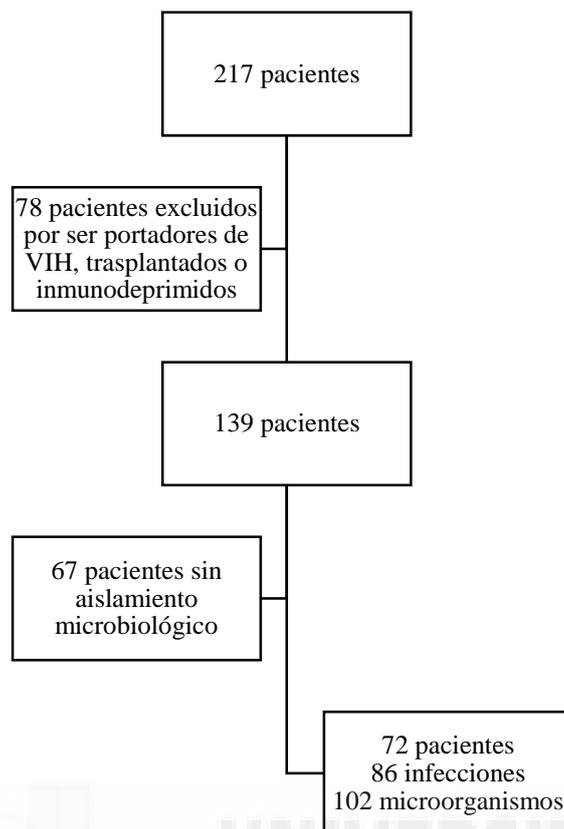


Figura 1. Diagrama de flujo de los pacientes incluidos en el estudio.

3.5.2. CARACTERÍSTICAS BASALES

Se consiguieron reunir datos de un total de 86 casos de infección (ver Tabla 1), de los que un 70,9% se dieron en hombres (61 en total). La mediana de edad fue de 62 años con un rango de 63 años (26-89 años). La causa más frecuente de cirrosis fue la alcohólica seguida del virus de la hepatitis C, afectando por separado o de manera conjunta a 74 pacientes (86,1%).

23 de los pacientes (26,7%) habían sido diagnosticados o tratados de manera reciente por un cáncer, 29 (33,7%) tenían diabetes mellitus y 18 (20,9%) hábito alcohólico activo.

Un 41,5% de los pacientes habían estado ingresados durante los últimos 90 días, y un 45,1% (37 pacientes) habían tomado algún antibiótico, incluyendo el consumo de norfloxacino para la profilaxis de la PBE en 18 de ellos, durante los últimos 90 días.

Al ingreso, la media de creatinina e INR fue de 1,44 (DE = 0,91) y 1,64 (DE = 0,51) respectivamente; la mediana de bilirrubina fue de 1,90 (P25 = 0,3 y P75 = 4,05) y el MELD de 17 (P25 = 13 y P75 = 23).

	Número de pacientes total N = 86
	Media (DS)
	Mediana (P25 y P75)
Sexo	
Hombre (%)	61 (70,9)
Mujer (%)	25 (29,1)
Edad (años)	62,60 (13,6) 62 (52; 73)
Etiología de la cirrosis	
Alcohol (%)	35 (40,7)
VHC (%)	30 (34,9)
VHC + Alcohol (%)	9 (10,5)
VHB (%)	2 (2,3)
Criptogénica (%)	4 (4,6)
NASH (%)	2 (2,3)
VHB + VHC (%)	1 (1,2)
VHB + VHD (%)	1 (1,2)
Otros (%)	2 (2,3)
Cáncer reciente (%)	23 (26,7)
Insuficiencia renal crónica (%)	18 (20,9)
Alcoholismo activo (%)	18 (20,9)
Diabetes mellitus (%)	29 (33,7)
Ingreso en los últimos 90 días	34 (41,5)
Antibiótico en los últimos 90 días	37 (45,1)
Profilaxis con norfloxacino	18 (20,9)
Tratamiento con rifaximina	4 (4,7)
Aislamiento BMR previo	11 (12,8)
Al ingreso	
Creatinina	1,44 (0,91) 1,13 (0,77; 1,92)
Bilirrubina total	3,26 (4,08) 1,90 (0,3; 4,05)
INR	1,64 (0,51) 1,51 (1,29; 1,93)
MELD	17,86 (6,46) 17 (13; 23)

Tabla 1. Características basales de la población.

3.5.3. ANÁLISIS SEGÚN FOCO INFECCIOSO (ver figura 2):

De manera global la infección urinaria fue el foco infeccioso más frecuente, con un total de 26 casos en 86 pacientes (30,2 % del total). En el ámbito comunitario se dieron 14 casos (53,8% del total), 11 (42,3%) en relación a los cuidados de salud y sólo 1 (3,8%) fue hospitalario. *Escherichia coli* fue el germen que se aisló con más frecuencia, hasta en 20 ocasiones (76,9% del total) seguido de *Klebsiella pneumoniae* (4 casos, 15,4%). Las CTG fueron el tratamiento de elección en la mitad de las infecciones, seguidas de los carbapenemes en 8 casos (30,8%).

La PBE fue la segunda infección más frecuente con 19 casos (22,1%). 9 (47,4%) fueron comunitarios, 6 (31,6%) asociados a los cuidados de la salud y 4 (21,1%) nosocomiales. *Escherichia coli* se aisló hasta en 7 ocasiones (36,9%), siendo el agente causal más frecuente seguido de *Enterococcus faecium* en 5 casos (26,4%). Las CTG volvieron a ser la antibioterapia empírica de elección (73,7%) seguida de los carbapenemes (15,8%).

En tercer lugar nos encontramos con la celulitis. Se obtuvieron aislamientos microbiológicos en 11 pacientes (12,8%), 5 (45,5%) en el ámbito comunitario, 5 (45,5%) casos asociados a los cuidados de salud y 1 (9,1%) en el ámbito hospitalario. *Staphylococcus aureus* fue la etiología más frecuente (4 casos), aunque en un 36% de los casos la infección era polimicrobiana con presencia de flora mixta a expensas de cocos Gram positivos y Gram negativos, especialmente enterobacterias y bacilos gram negativos no fermentadores. Antibióticos betalactámicos diferentes a las CTG y a los carbapenemes fueron el tratamiento de elección en un 45,5 de las infecciones seguidos de las quinolonas en un 18,2%.

Le sigue la neumonía, con un total de 10 (11,6%) casos, 5 (50%) de ellos comunitarios, tres (30%) asociados a los cuidados de salud y 3 nosocomiales (20%). *Klebsiella pneumoniae* (30%), *Streptococcus pneumoniae* y *Staphylococcus aureus* (20% cada uno) fueron los gérmenes más frecuentes. La antibioterapia empírica empleada con mayor frecuencia fueron los betalactámicos diferentes a las CTG y a los carbapenemes (40% de las infecciones).

7 pacientes (8,1%) fueron diagnosticados de bacteriemia espontánea, 5 (71,4%) de ellos a nivel comunitario y 2 (28,6%) en el ámbito hospitalario. Los microorganismos

aislados fueron muy variados: *Listeria monocytogenes* en dos ocasiones seguida de *E. faecium*, *E. faecalis*, *E. coli*, *E. cloacae* y *S. pneumoniae* en una única ocasión.

Otras infecciones menos frecuentes (endocarditis, sepsis por catéter, colitis por *Clostridium difficile*, meningitis, colangitis y empiema pleural) supusieron un total de 13 infecciones (15,2%): 5 comunitarias (38,4%), 6 asociadas a los cuidados de salud (46,2%) y 2 nosocomiales (15,4%).

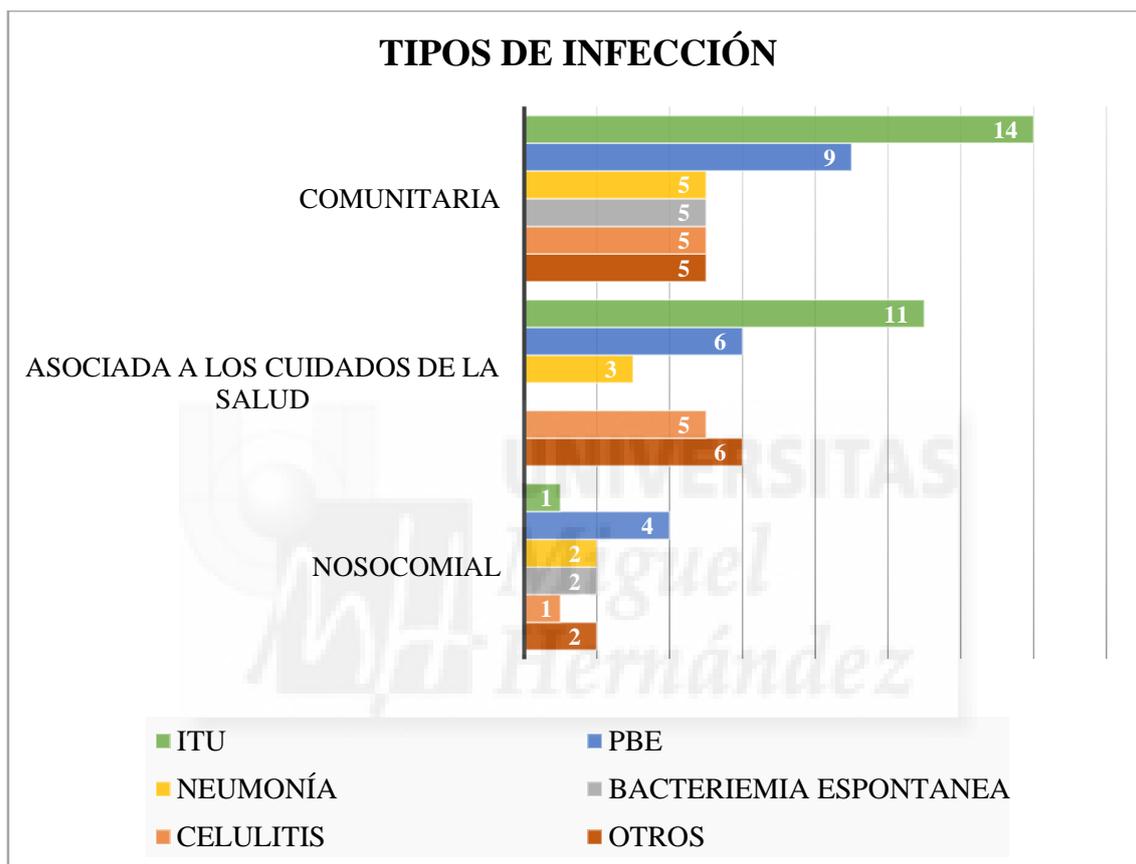


Figura 2: Tipos de infección según foco y lugar de adquisición.

3.5.4. INFECCIONES SEGÚN EL LUGAR DE ADQUISICIÓN:

La mitad de las infecciones fueron adquiridas en el ámbito comunitario (43 casos en total). Un 36% fueron clasificadas como infecciones asociadas a los cuidados de la salud (31 casos) y 12 como nosocomiales (14%).

Entre las adquiridas en la comunidad la ITU fue el foco más frecuente (32,6%) seguida de la PBE (20,9%). Esta tendencia permanece entre las infecciones asociadas a los cuidados de la salud pero se invierte en el ámbito hospitalario, donde la PBE se convierte en la infección predominante (33,3% de todas las nosocomiales), detectándose un único caso de ITU nosocomial con aislamiento microbiológico válido (ver Figura 2).

3.5.5. AISLAMIENTOS MICROBIOLÓGICOS:

Los aislamientos se obtuvieron de 26 hemocultivos (30,2%), 24 urinocultivos (27,9%), 16 cultivos de líquido ascítico (18,6%), 9 exudados (10,5%), 6 muestras de lavado broncoalveolar o esputo (7%), 2 serologías en heces (2,4%), 1 serología en sangre (1,2%), 1 antigenuria (1,2%) y 1 muestra de líquido pleural (1,2%).

De las 102 bacterias aisladas (ver tabla 2) 48 correspondían a infecciones adquiridas en la comunidad (47%), 39 a aquellas relacionadas con los cuidados de la salud (38,2%) y 15 fueron causantes de infección hospitalaria (14,7%).

57 (55,8%) fueron gérmenes Gram negativos y 45 (44,2%) Gram positivos. Se cultivaron 49 microorganismos pertenecientes a la familia *Enterobacteriaceae*, siendo este el grupo que con mayor frecuencia ocasionó infección en la población estudiada. Con 30 aislamientos, *Escherichia coli* fue el germen más frecuentemente detectado (29,4%) seguido de *Klebsiella pneumoniae* y *Staphylococcus aureus* en 10 ocasiones (9,8%) cada uno, *Enterococcus faecalis* en 9 (8,8%) y *Enterococcus faecium* y *Streptococcus pneumoniae* en 6 casos (5,8%).

Un total de 29 bacterias (28,4%) reunieron criterios de multirresistencia, dando lugar al desarrollo de 26 infecciones diferentes. Destacan especialmente las enterobacterias productoras de BLEE y *Enterococcus faecium*, que se detectaron en 19 (18,6%) y 6 (5,9%) ocasiones respectivamente. Además se aislaron 2 bacterias productoras de carbapenemasas (un *Enterobacter cloacae* y una *Pseudomonas aeruginosa*). Otras BMR como *Acinetobacter baumannii* y *Stenotrophomonas maltophilia* fueron aisladas en una sola ocasión. No se aislaron *Staphylococcus Aureus* resistentes a meticilina ni enterococos resistentes a vancomicina.

El aislamiento de BMR se produjo sobre todo a expensas de las infecciones nosocomiales y las asociadas a los cuidados de la salud (10 y 13 casos respectivamente; $p=0,000$). De manera global se aislaron BMR en un 66,6% de las infecciones nosocomiales, en un 33,3% de las asociadas a los cuidados de la salud y en un 12,5% de las adquiridas en la comunidad.

Los focos infecciosos en los que con más frecuencia se detectaron gérmenes multirresistentes fueron la neumonía (36,4% del total de neumonías), la PBE (33,5%) y la ITU (33,3%).).

	Comunitarias N = 48 (%)	Asociadas a los cuidados de la salud N = 39 (%)	Nosocomial N = 15 (%)	TOTAL N = 102 (%)	p
Total de BMR (%)	6 (12,5)	13 (33,3)	10 (66,6)	29 (28,4)	0,000
Enterobacterias BLEE	4 (8,3)	10 (25,6)	5 (33,3)	19 (18,6)	
<i>E. faecium</i>	1 (2,1)	2 (5,1)	3 (20)	6 (5,9)	
<i>Acinetobacter baumannii</i>	-	1 (2,6)	-	1 (0,9)	
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	-	-	1 (6,6)	1 (0,9)	
<i>P. aeruginosa</i> productora de carbapenemasas	1 (2,1)	-	-	1 (0,9)	
<i>Enterobacter cloacae</i> productor de carbapenemasa	-	-	1 (6,66)	1 (0,9)	
ITU (n)	15	13	2	30	0,22
Enterobacterias BLEE	3 (20)	5 (38,5)	2 (100)	10 (33,3)	
TOTAL BMR	3 (20)	5 (38,5)	2 (100)	10 (33,3)	
PBE (n)	12	6	4	18	0,009
Enterobacterias BLEE	1 (8,3)	-	2 (50)	3 (16,7)	
<i>E. faecium</i>	1 (8,3)	2 (33,3)	2 (50)	5 (16,7)	
TOTAL BMR	2 (16,6)	2 (33,3)	4 (100)	8 (33,5)	
Celulitis (n)	5	11	2	18	0,51
Enterobacterias BLEE	-	2 (18,2)	-	2 (11,1)	
<i>Acinetobacter baumannii</i>	-	1 (9,1)	-	1 (5,5)	
TOTAL BMR	0 (0)	3 (27,3)	0 (0)	3 (16,6)	
Neumonía (n)	5	3	3	11	0,027
Enterobacterias BLEE	-	2 (66,6)	1 (33,3)	3 (27,3)	
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	-	-	1 (33,3)	1 (9,1)	
TOTAL BMR	0 (0)	2 (66,6)	2 (66,6)	4 (36,4)	
Bacteriemia espontánea (n)	5	0	2	7	0,048
<i>Enterobacter cloacae</i> productor de carbapenemasa	-	-	1 (50)	1 (14,3)	
<i>E. faecium</i>	-	-	1 (50)	1 (14,3)	
TOTAL BMR	0 (0)	0 (0)	2 (100)	2 (28,6)	
Otras infecciones (n)	6	6	2	14	0,47
Enterobacterias BLEE	-	1 (16,7)	-	1 (7,1)	
<i>P. aeruginosa</i> productora de carbapenemasas	1 (16,7)	-	-	1 (7,1)	
TOTAL BMR	1 (16,7)	1 (16,7)	0 (0)	2 (14,2)	

Tabla 2: Prevalencia de BMR según tipo de infección y lugar de adquisición. Las cifras entre paréntesis reflejan la proporción de BMR en relación al total de aislamientos microbiológicos según foco infeccioso y lugar de adquisición.

3.5.6. ANTIBIOTERAPIA EMPÍRICA

3.5.6.1. TRATAMIENTO DE ELECCIÓN (ver figura 3).

Las CTG fueron el antibiótico empírico de elección independientemente del lugar de adquisición (46,5% de los casos), aunque se usaron especialmente en el ámbito comunitario (23 de 43 casos). Los carbapenemes fueron el segundo grupo más usado en las infecciones nosocomiales (25%) y en asociadas a los cuidados de la salud (29%). Otros betalactámicos diferentes fueron el tratamiento de elección en el 30,2% de las infecciones adquiridas en la comunidad y en el 25% de las nosocomiales, no empleándose en las asociadas a los cuidados de la salud.

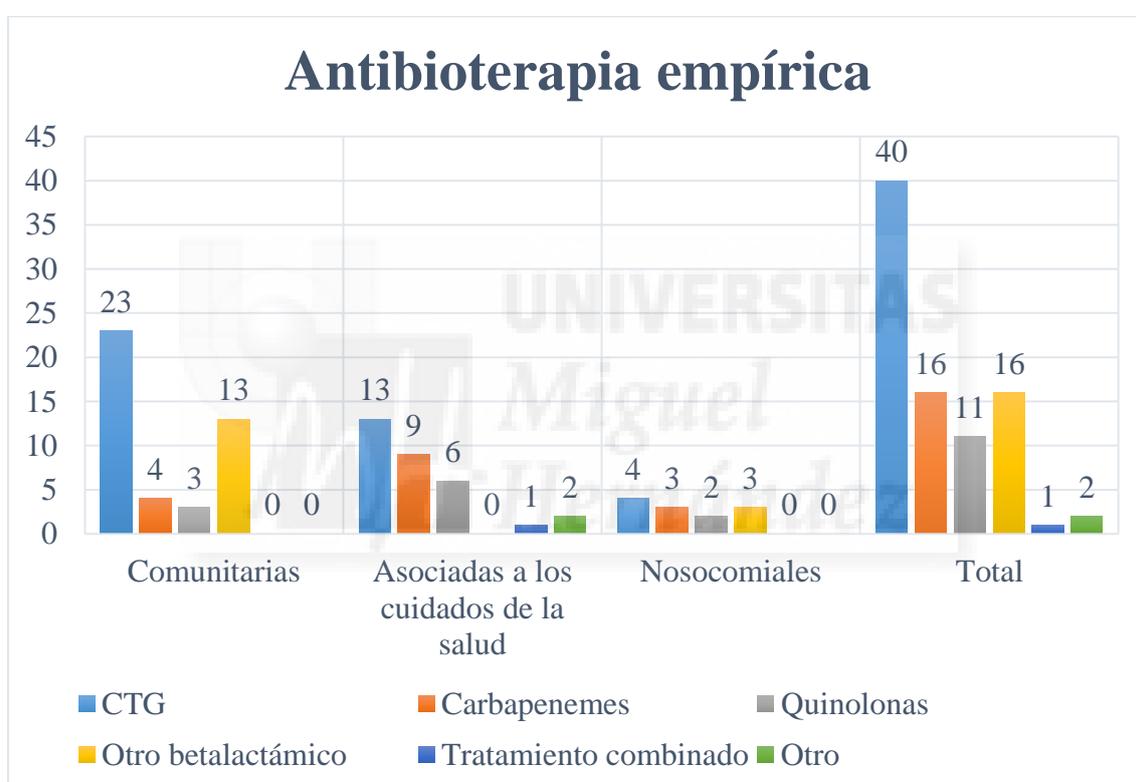


Figura 3. Antibioterapia empírica empleada según foco y lugar de adquisición.

3.5.6.2. EFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO EMPÍRICO.

Globalmente, la antibioterapia empírica elegida fue efectiva en el 50% de los casos (ver tabla 3), siendo muy superior en las infecciones adquiridas en la comunidad y en las asociadas a los cuidados de la salud (58,1% y 54,8% respectivamente) respecto a las nosocomiales, donde sólo uno de los 12 casos se resolvió sin necesidad de cambiar el tratamiento o añadir un antibiótico diferente ($p=0,008$).

En las infecciones adquiridas en la comunidad la causa más frecuente de cambio en el tratamiento empírico (10 de 18 casos) fue la falta de respuesta inicial al tratamiento pautado, definida como la mala evolución clínica o analítica que motivó una modificación del antibiótico sin disponer de un antibiograma, que posteriormente demostró sensibilidad al tratamiento empírico inicial. Cuatro bacterias (22,2%) eran resistentes (2 enterobacterias productoras de BLEE, 1 *Listeria monocytogenes* y 1 *Staphylococcus coagulasa negativo*) y otras cuatro eran intrínsecamente resistentes (3 *Enterococcus faecalis* y 1 *Listeria monocytogenes*).

Entre las infecciones asociadas a los cuidados de la salud se detectó resistencia en 6 de los 14 casos (42,9%), falta de respuesta al tratamiento inicial en otros 6 (42,9%) y resistencia intrínseca en 2 de ellos (14,3%).

En 8 de los 11 casos (72,7%) de infección nosocomial en los que fracasó el tratamiento empírico la causa fue la resistencia frente al tratamiento pautado. Siete de esos 8 casos (87,5%) estuvieron ocasionadas por BMR. Los otros 3 pacientes fallecieron antes de la resolución del cuadro infeccioso a pesar de una antibioterapia empírica adecuada al antibiograma.

	Comunitarias	Asociadas a los cuidados de la salud	Nosocomiales	Total	p
Total de infecciones	43	31	12	86	0,008
Tasa de respuesta (%)	25 (58,1)	17 (54,8)	1 (8,3)	43 (50)	
ITU (n)	14	11	1	26	0,16
Tasa de respuesta (%)	8 (57,1)	9 (81,8)	0 (0)	17 (65)	
PBE (n)	9	6	4	19	0,22
Tasa de respuesta (%)	4 (44,4)	3 (50)	0 (0)	7 (36,8)	
Celulitis	5	5	1	11	0,23
Tasa de respuesta (%)	4 (80)	2 (40)	0 (0)	6 (54,5)	
Neumonía	5	3	2	10	0,14
Tasa de respuesta (%)	4 (80)	2 (66,7)	0 (0)	6 (60)	
Bacteriemia espontánea	5	0	2	7	1
Tasa de respuesta (%)	2 (40)	0 (0)	0 (0)	2 (28,5)	
Otros	5	6	2	13	0,42
Tasa de respuesta (%)	3 (60)	1 (16,7)	1 (50)	5 (38,5)	

Tabla 3. Efectividad de la antibioterapia empírica según foco y lugar de adquisición.

3.5.7. IMPACTO CLÍNICO:

El desarrollo de sepsis fue significativamente mayor (OR 3,13; IC95% 1,18-8,32; $p=0,025$) en las infecciones ocasionadas por BMR. La proporción de shock séptico (OR 1,5; IC95% 0,48-4,67; $p=0,55$;) y muertes (OR 1,91; IC95% 0,69-5,28; $p=0,28$) fue notablemente mayor en el grupo de infecciones causadas por bacterias multirresistentes, aunque sin llegar a alcanzar la significación estadística. La tasa de intubación orotraqueal (17,4% versus 12,7%; $p=0,58$), el desarrollo de insuficiencia renal aguda (39,1% versus 38,1%; $p=0,93$) y la necesidad de ingreso en UCI (26,1% versus 19%; $p=0,48$) fue muy similar en ambos grupos.

Por otra parte, la falta de respuesta a antibioterapia empírica se asoció a una mayor tasa de mortalidad (OR 7,05; IC95% 1,86-26,75; $p=0,000$); mayor incidencia de insuficiencia renal aguda (OR 2,72; IC95% 1,45-5,13; $p=0,000$); mayor necesidad de ingresos en una UCI (OR 3,53; IC95% 1,23-10,11; $p=0,003$); y mayor frecuencia de sepsis (OR 2,024; IC95% 1,13-3,63; $p=0,012$) y shock séptico (OR 4,69; IC95% 1,26-17,39; $p=0,002$).

3.5.8. FACTORES DE RIESGO:

Tras la realización de un análisis bivariado las variables que se asociaron con un mayor riesgo de infección por BMR de manera estadísticamente significativa fueron las siguientes: infección nosocomial (respecto a las comunitarias OR 18,5; IC 95%: 3,87-88,54; $p=0,000$ y respecto a las asociadas a los cuidados de la salud: OR 5,46; IC 95%: 1,22-24,43; $p=0,039$); infección asociada a los cuidados de la salud (respecto a las comunitarias OR 3,39; IC 95%: 1,09-10,54; $p=0,048$); uso de antibióticos en los últimos 90 días (OR 4,37; IC95%: 1,59-11,99; $p=0,005$), ingreso de más de 48 horas en los últimos 90 días (OR 3,18; IC95%: 1,19-8,47; $p=0,018$); enfermedad oncológica activa (OR 2,93; IC95%: 1,08-7,99; $p=0,038$) y uso de norfloxacino como profilaxis de la PBE (OR 3; IC95%: 1,02-8,79; $p=0,012$). Por el contrario, el empleo de rifaximina no se asoció con un aumento en el riesgo de infección por BMR (OR 2,42; IC95% 0,32-18,16; $p=0,58$).

Aunque no alcanzaron significación estadística, la proporción de infecciones por BMR fue mucho mayor en los pacientes que había estado en UCI de manera reciente (OR 3,45; IC95% 0,71-16,7; $p=0,19$) y en aquellos en los que se había aislado alguna BMR en los últimos 6 meses (OR 2,14; IC95% 0,59-7,78; $p=0,29$).

No se hallaron diferencias importantes en las siguientes variables: sexo (39,1% versus 25,4%; $p=0,21$); alcoholismo activo (8,7% versus 25,4%; $p=0,09$); diabetes (34,8% versus 33,3%; $p=0,90$) ni insuficiencia renal crónica (17,4% versus 22,4% $p=0,62$).

3.6. DISCUSIÓN

El auge de las infecciones por gérmenes multirresistentes es una realidad en la práctica médica diaria. Su prevalencia creciente, las limitadas opciones de tratamiento disponibles y su asociación con un peor pronóstico, hacen de este un problema de primer orden. En el año 2013, la EASL alertó sobre este hecho y elaboró un documento (5) en el que se modificaron las pautas de antibioterapia empírica. Estas recomendaciones fueron nuevamente actualizadas en el año 2016 (14).

Este cambio epidemiológico es el último de los que se han ido sucediendo en los últimos años. En múltiples estudios se ha mostrado un aumento en el número de infecciones por bacterias resistentes a quinolonas y por gérmenes Gram positivos, lo que se ha asociado con la generalización de la profilaxis con norfloxacin y la práctica de procedimientos invasivos.

Dado que todas las guías se muestran de acuerdo en la necesidad de adecuar las pautas de tratamiento antibiótico empírico a la epidemiología local, decidimos realizar en nuestro centro un estudio retrospectivo para conocer la prevalencia de gérmenes multirresistentes, investigar su asociación con factores pronósticos y de riesgo, y comparar los resultados con los obtenidos en otros centros españoles y europeos.

En nuestro estudio la tasa global de BMR fue del 28,4%, con un 18,6% de infecciones por BLEE y sólo un 1,8% por bacterias productoras de carbapenemasas. Si los comparamos con los resultados publicados por otros hospitales terciarios españoles de referencia encontramos que en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón (HGUGM) (17) y en el Hospital Clínico y Provincial de Barcelona (HCPB) (4) la tasa de BMR fue similar (32,6% y 28% respectivamente). Por el contrario, la tasa de infecciones por bacterias productoras de BLEE es muy diferente, con un 7-5-8,7% en el HCPB (según la serie), un 8-9% en el Hospital Universitario de Bellvitge (HUB) (22) y un 25,2% en el HGUGM. Esta disparidad puede estar influida por varios factores. Por una parte, la baja proporción de infecciones comunitarias por estos gérmenes y la

antigüedad de los datos en los estudios del HCPB y del HUB (realizados de 2000 a 2010) podría relacionarse con una menor prevalencia de bacterias productoras de BLEE. Por otro lado, las posibles diferencias interhospitalarias en las políticas de aislamiento y uso de antibióticos podrían contribuir a maximizar las diferencias.

Al comparar nuestros resultados con los de otros centros europeos, debemos prestar especial atención a los estudios realizados en Italia. El trabajo publicado en 2015 por Merli (25) mostraba unas tasas de multirresistencia de hasta el 51%, muy por encima de los resultados de otros centros europeos (4,17,22,26,27), lo que venía a confirmar los resultados publicados en 2010 por el mismo autor (28).

En un reciente estudio multicéntrico europeo (29), en el que participaron 19 hospitales de 5 países (Italia, España, Alemania, Israel y Croacia), la tasa global de BMR fue del 31%, con un 14% de infecciones originadas por bacterias productoras de BLEE y un 7% por *Enterococcus faecium*, cifras muy similares a las observadas en nuestro estudio.

La similitud de nuestros resultados con los obtenidos a nivel europeo indica la necesidad de adoptar de manera estricta las recomendaciones realizadas en las guías de práctica clínica, con objeto de proporcionar una antibioterapia empírica adecuada al riesgo individual de presentar una infección por BMR. En este sentido, tiene especial relevancia el hecho de que, si bien en múltiples ocasiones se iniciaban carbapenemes si la sospecha de BMR era alta, la cobertura inicial frente a Gram positivos era escasa. Considerando la alta proporción de infecciones por *Enterococcus spp* en nuestro centro (casi un 15%), la adición de vancomicina, linezolid o daptomicina debería ser tenida en cuenta a la hora de pautar el tratamiento empírico.

Por otra parte, el elevado coste de los antibióticos empleados en este tipo de pacientes podría suponer una limitación a su empleo generalizado. En este sentido destaca un ensayo clínico aleatorizado realizado en Estados Unidos y publicado en febrero de 2017 (30) en el que se compara a pacientes cirróticos con infección asociada a los cuidados de la salud. Los incluidos en el grupo tratado con antibióticos de amplio espectro mostraron una menor mortalidad y estancia hospitalaria que aquellos tratados como una infección adquirida en la comunidad. El análisis coste efectividad mostró la rentabilidad de tratar a este tipo de pacientes como si se tratase de infecciones nosocomiales.

Impacto clínico

El desarrollo de sepsis fue la única variable desenlace que se relacionó de manera estadísticamente significativa con las infecciones por BMR. Aunque la proporción de casos de shock séptico y mortalidad fue mucho mayor en el grupo con infección por BMR, no se logró alcanzar significación estadística, probablemente por falta de reclutamiento. Estos resultados se muestran en concordancia con los obtenidos en otros estudios internacionales (4,22,27,28,31).

Sin embargo, sí que se logró demostrar la asociación entre la falta de respuesta a antibioterapia empírica y el desarrollo de múltiples complicaciones: insuficiencia renal aguda, necesidad de ingreso en UCI, sepsis, shock séptico y mortalidad. Resultados similares se han visto en otros trabajos (4,22,27–29,31) y demuestran la importancia de la instauración de un antibiótico adecuado como factor clave de una buena respuesta clínica.

Factores de riesgo

En nuestro estudio, los factores que se asociaron con un mayor riesgo de infecciones por BMR fueron la adquisición en el ámbito nosocomial, el uso de antibióticos o el ingreso hospitalario durante los últimos 90 días, la existencia de enfermedad oncológica activa y el uso de norfloxacino como profilaxis de la PBE.

Si hacemos una revisión de la literatura científica encontramos que los principales factores considerados de riesgo en las guías de práctica clínica (14) son la colonización previa por BMR, la toma de antibiótico y la hospitalización durante los últimos 90 días y la adquisición de la infección en el ámbito nosocomial o asociada a los cuidados de la salud. Sin embargo, no existe unanimidad entre los diferentes estudios.

En nuestro trabajo decidimos incluir a los pacientes con enfermedad oncológica activa. Los resultados mostraron un riesgo aumentado de infección por BMR en esta población, probablemente por el estado de inmunodepresión que supone el cáncer y la mayor necesidad de cuidados médicos que suelen requerir. En otros estudios realizados hasta la fecha (4,17) no se analiza de forma separada a este tipo de pacientes ni se especifica si llegan a incluirse o se excluyen por su estado de inmunodeficiencia, lo que supone un dato de gran interés para la práctica clínica diaria.

Si hablamos de otras enfermedades crónicas como la diabetes mellitus (DM) encontramos datos controvertidos. La DM se ha asociado con un mayor riesgo de BMR en algún estudio (22), lo que se atribuyó a la mayor predisposición de esta población a desarrollar infecciones. Sin embargo, ni en el nuestro ni en otros trabajos se ha encontrado relación significativa sobre la tasa de BMR. Por su parte, la insuficiencia renal crónica, aunque de forma general no se ha relacionado de manera significativa con las infecciones por gérmenes multirresistentes, sí que guarda una relación muy estrecha. Esto se debe a que las infecciones en pacientes en diálisis son consideradas como asociadas a los cuidados de la salud, habiéndose demostrado en varios estudios (28) que tienen un riesgo aumentado de infecciones por BMR. Sin embargo, en nuestro trabajo no se ha conseguido demostrar un aumento del riesgo en las infecciones asociadas a los cuidados de la salud ($p=0,11$ respecto a las comunitarias), probablemente en relación al bajo reclutamiento.

Por otro lado, no se lograron resultados significativos sobre otras variables claramente relacionadas en la literatura médica con un aumento del riesgo de BMR: aislamiento previo de BMR y la estancia reciente en UCI. Probablemente esto se encuentre en relación a la falta de reclutamiento.

Resulta especialmente relevante que el uso de rifaximina (aunque escaso respecto al total de pacientes) no se asoció con un incremento de la probabilidad de infecciones por BMR. La rifaximina es un antibiótico no absorbible con cobertura frente a Gram positivos y Gram negativos que, en pacientes cirróticos, ha sido ampliamente utilizado para la prevención de la encefalopatía hepática (32,33). Aunque su empleo en la profilaxis primaria y secundaria de la PBE es discutido por la comunidad científica (34,35), cada vez parece existir mayor consenso en su papel protector sobre la PBE a pesar de que la heterogeneidad de los estudios realizados limita la calidad de la evidencia (36). La realización de ensayos clínicos a gran escala resulta necesaria para evaluar su relevancia real.

Una de las principales ventajas de este fármaco es el escaso número de resistencias reportadas, aunque una vez más existe variabilidad entre los estudios publicados. Se ha descrito la aparición de resistencia a rifaximina en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal tratados previamente con este fármaco (37), así como la aparición de resistencias cruzadas con la rifampicina en algunas cepas de *S. aureus* (38). Sin embargo, no se ha asociado con la aparición de multirresistencias en el postrasplante

hepático inmediato (39), lo que lo convierte en una opción muy interesante para realizar una descontaminación intestinal previa al mismo.

Recientemente se han comercializado dos fármacos (ceftolozano-tazobactam y ceftazidima-avibactam) activos frente a algunos tipos de BLEE e incluso carbapenemasas. Sin embargo, al poco tiempo de introducirse en la práctica clínica ya se describieron los primeros casos de resistencia a los mismos (40).

Prevención de las infecciones por BMR

Por este motivo, la implementación de medidas para la prevención de infecciones por BMR resulta imprescindible para controlar la expansión de estos gérmenes y prevenir las complicaciones derivadas de ello.

En primer lugar, es necesario investigar nuevas alternativas a la profilaxis de la PBE con norfloxacino, pues aunque es útil para reducir la incidencia de PBE, también se ha relacionado con un aumento en el riesgo de infecciones por BMR. El uso de la rifaximina resulta muy prometedor, tal y como hemos comentado anteriormente. El trasplante de microbiota fecal, que está siendo estudiado como método no farmacológico para la descontaminación intestinal por gérmenes multirresistentes (41), podría ser usado también como medida no farmacológica en pacientes con alto riesgo de infección por BMR. En este sentido resulta necesario la realización de estudios que evalúen el coste-efectividad de las medidas preventivas, pues en el momento actual no disponemos de evidencia sobre ello (42).

La instauración de una antibioterapia empírica adecuada de forma precoz seguida de una desescalada en cuanto se disponga de resultados microbiológicos, es otro de los pilares básicos en el manejo de estas infecciones. Los test de detección rápida de multirresistencia basados en microarrays (capaces de detectar bacterias productoras de BLEE, carbapenemasas y factores de resistencia de SARM) resultan de gran utilidad, ya que permitirían acortar los tiempos y evitar el empleo prolongado e innecesario de antibióticos de muy amplio espectro.

La realización de cultivos de vigilancia periódicos en pacientes con factores de riesgo para presentar infecciones por BMR es otro punto de gran importancia, pues permitiría establecer medidas de aislamiento precoz si se detectaran gérmenes multirresistentes y ajustar la antibioterapia empírica si el paciente desarrollase síntomas de infección (14).

La concienciación de todo el personal implicado en la atención al paciente (médicos, enfermeras, celadores...) es esencial para evitar la transmisión por contacto de estos gérmenes.

La evaluación periódica de la epidemiología local es otro campo de acción de gran relevancia (43), pues permite adecuar la antibioterapia empírica a las tasas de multirresistencias de la zona. Como hemos mencionado anteriormente, la proporción de gérmenes productores de BLEE y cocos Gram positivos multirresistentes es muy variable entre los diferentes centros, por lo que resulta indispensable conocer con detalle las características de cada hospital para establecer un tratamiento adecuado.

Limitaciones del estudio

Los resultados de nuestro estudio se encuentran limitados por la obtención de un reclutamiento menor del esperado. La probable falta de codificación de los diagnósticos en los informes de alta y el bajo porcentaje de cultivos positivos han sido los principales determinantes de este hecho. A pesar de ello se han obtenido unos resultados consistentes y compatibles con las publicaciones realizadas hasta la fecha, aunque se podría haber conseguido mayor potencia estadística de haber ampliado el período de estudio. En un futuro sería aconsejable ampliar la base de datos de manera retrospectiva y realizar una segunda fase prospectiva con un doble objetivo: optimizar la recogida de datos para aumentar la fiabilidad de los mismos y compararlos con los de la serie descrita. La falta de generalización de resultados a otros hospitales no supone una limitación, pues el objetivo principal es estimar la prevalencia de BMR en nuestro centro.

En definitiva, las infecciones por bacterias multirresistentes son cada vez más frecuentes, lo que constituye un auténtico problema de salud pública a nivel mundial. Ante la escasez de nuevos antibióticos, la solución a esta cuestión debe ser abordada desde múltiples puntos de vista: el desarrollo de nuevas medidas de profilaxis de PBE, el seguimiento de las pautas antibióticas recomendadas en las guías de práctica clínica y una vigilancia epidemiológica estricta. Los resultados obtenidos en este estudio indican la necesidad de iniciar tratamiento antibiótico de amplio espectro en pacientes con factores de riesgo para infecciones por BMR. Sólo de esta forma podremos llegar a controlar lo que se avecina como uno de los grandes problemas de la medicina del futuro.

4. BIBLIOGRAFÍA

1. Gustot T, Fernandez J, Garcia E, Morando F, Caraceni P, Alessandria C, et al. Clinical Course of acute-on-chronic liver failure syndrome and effects on prognosis. *Hepatology*. 2015;
2. Moreau R, Jalan R, Gines P, Pavesi M, Angeli P, Cordoba J, et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology*. 2013;
3. Fernández J, Navasa M, Gómez J, Colmenero J, Vila J, Arroyo V, et al. Bacterial infections in cirrhosis: Epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis. *Hepatology*. 2002;
4. Fernández J, Acevedo J, Castro M, Garcia O, Rodríguez De Lope C, Roca D, et al. Prevalence and Risk Factors of Infections by Multiresistant Bacteria in Cirrhosis: A Prospective Study.
5. Jalan R, Fernandez 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;
6. 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* [Internet]. 2010;139(4):1246–1256.e5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2010.06.019>
7. Gustot T, Felleiter P, Pickkers P, Sakr Y, Rello J, Velissaris D, et al. Impact of infection on the prognosis of critically ill cirrhotic patients: Results from a large worldwide study. *Liver Int*. 2014;34(10):1496–503.
8. Gandra S, Barter DM, Laxminarayan R. Economic burden of antibiotic resistance: How much do we really know? *Clin Microbiol Infect*. 2014;20(10):973–9.
9. Albillos A, Lario M, Álvarez-Mon M. Cirrhosis-associated immune dysfunction: Distinctive features and clinical relevance. *J Hepatol*. 2014;61(6):1385–96.
10. Bruns T, Zimmermann HW, Stallmach A. Risk factors and outcome of bacterial infections in cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(10):2542–54.

11. Gustot T, Durand F, Lebrec D, Vincent JL, Moreau R. Severe sepsis in cirrhosis. *Hepatology*. 2009;50(6):2022–33.
12. Giannelli V, Di Gregorio V, Iebba V, Giusto M, Schippa S, Merli M, et al. Microbiota and the gut-liver axis: Bacterial translocation, inflammation and infection in cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(45):16795–810.
13. Fernández J, Gustot T. Management of bacterial infections in cirrhosis. *J Hepatol*. 2012;56(SUPPL. 1):1–12.
14. Fernández J, Bert F, Nicolas-Chanoine MH. The challenges of multi-drug-resistance in hepatology. *Journal of Hepatology*. 2016.
15. Acevedo J, Silva A, Prado V, Fernández J. The new epidemiology of nosocomial bacterial infections in cirrhosis: Therapeutical implications. *Hepatology International*. 2013.
16. Fernández J, Acevedo J. Expert Review of Gastroenterology & Hepatology New antibiotic strategies in patients with cirrhosis and bacterial infection. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* Early online [Internet]. 2015;1–6. Available from: <http://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=ierh20>
17. Klimova K, Padilla C, Avila JC, Clemente G, Ochoa A. Epidemiology of bacterial infections in patients with liver cirrhosis. Experience in a Spanish tertiary health center. *Biomedica*. 2016 Mar;36(1):121–32.
18. Hawkey PM, Jones AM. The changing epidemiology of resistance. *J Antimicrob Chemother*. 2009;64(SUPPL.1).
19. Rodríguez-Baño J, Alcalá J, Cisneros JM, Grill F, Oliver A, Horcajada JP, et al. *Escherichia coli* producing SHV-type extended-spectrum β -lactamase is a significant cause of community-acquired infection. *J Antimicrob Chemother*. 2009;63(4):781–4.
20. Nordmann P, Naas T, Poirel L. Global spread of carbapenemase producing Enterobacteriaceae. *Emerg Infect Dis*. 2011;17(10):1791–8.
21. Van Boeckel TP, Gandra S, Ashok A, Caudron Q, Grenfell BT, Levin SA, et al. Global antibiotic consumption 2000 to 2010: An analysis of national pharmaceutical sales data. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2014;14(8):742–50.

Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(14\)70780-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(14)70780-7)

22. 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* [Internet]. 2012;56(4):825–32. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2011.11.010>
23. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, 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* [Internet]. 2012;18(3):268–81. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x>
24. Friedman ND, Kaye KS, Stout JE, McGarry S a, Trivette SL, Briggs JP, et al. Health Care - Associated Bloodstream Infections in Adults: A Reason To Change the Accepted Definition of Community - Acquired Infections. *Ann Fam Med* [Internet]. 2002;791–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/00019048-200206000-00016>
25. Merli M, Lucidi C, Gregorio V Di, 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. *PLoS One*. 2015;10(5):1–10.
26. Piroth L, Pechinot A, Minello A, Jaulhac B, Patry I, Hadou T, et al. Bacterial epidemiology and antimicrobial resistance in ascitic fluid: a 2-year retrospective study. *Scand J Infect Dis*. 2009;41(11–12):847–51.
27. Umgelter A, Reindl W, Miedaner M, Schmid RM, Huber W. Failure of current antibiotic first-line regimens and mortality in hospitalized patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Infection*. 2009 Feb;37(1):2–8.
28. 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 Nov;8(11):979–85.
29. Bartoletti M, Giannella M, Lewis R, Caraceni P, Tedeschi S, Paul M, et al. A Prospective Multicentre Study of the Epidemiology and Outcomes of Bloodstream Infection in Cirrhotic Patients. *Clin Microbiol Infect* [Internet].

2017;0(0). Available from:

<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1198743X17304263>

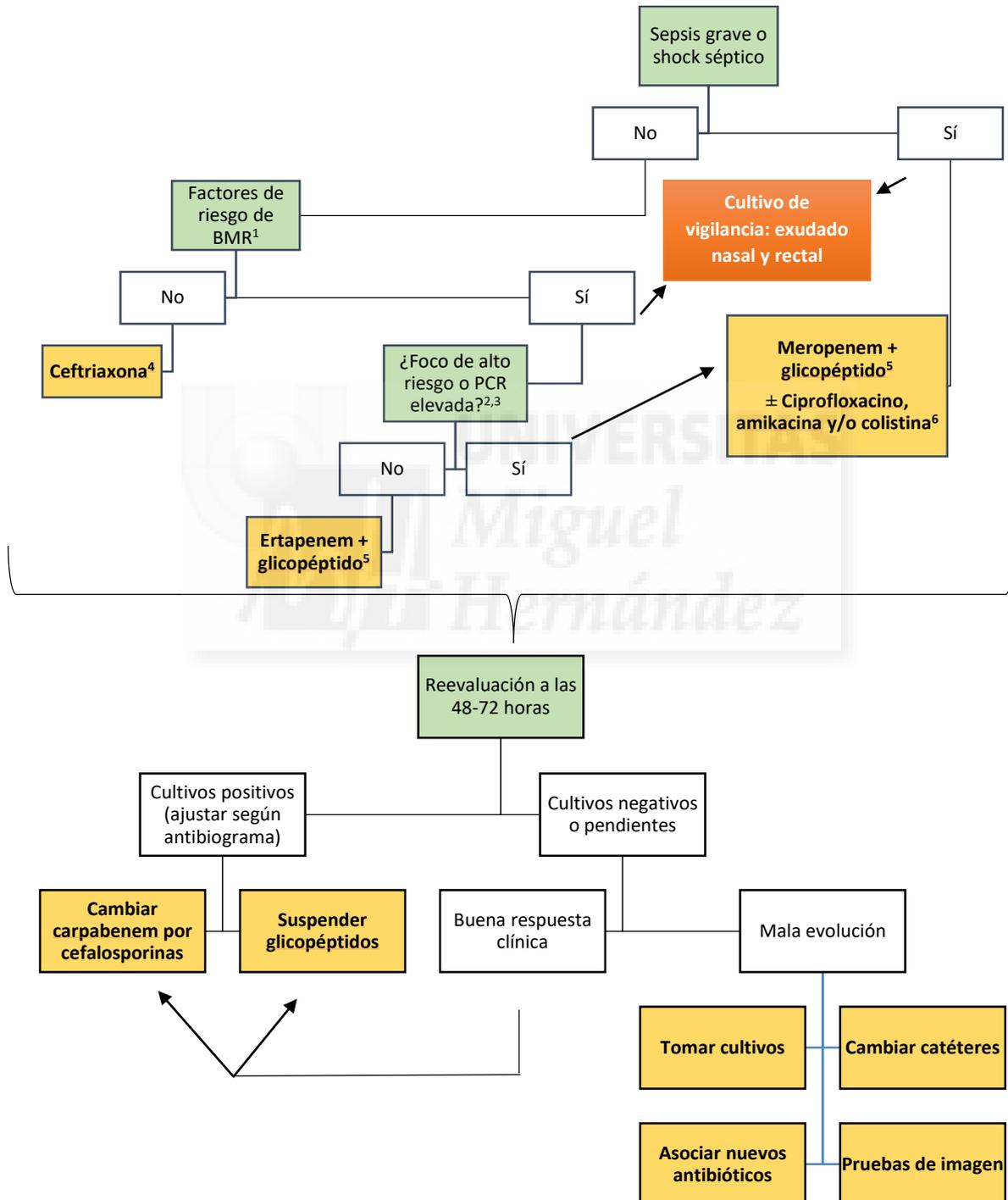
30. Lucidi C, Di Gregorio V, Ceccarelli G, Venditti M, Riggio O, Merli M. A cost analysis of a broad-spectrum antibiotic therapy in the empirical treatment of health care-associated infections in cirrhotic patients. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2017;9:385–90.
31. Cheong HS, Kang C-I, Lee JA, Moon SY, Joung MK, Chung DR, et al. Clinical significance and outcome of nosocomial acquisition of spontaneous bacterial peritonitis in patients with liver cirrhosis. *Clin Infect Dis.* 2009 May;48(9):1230–6.
32. Bass NM, Mullen KD, Sanyal A, Poordad F, Neff G, Leevy CB, et al. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *N Engl J Med.* 2010 Mar;362(12):1071–81.
33. Kimer N, Krag A, Moller S, Bendtsen F, Gluud LL. Systematic review with meta-analysis: the effects of rifaximin in hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014 Jul;40(2):123–32.
34. Gomez-Hurtado I, Gimenez P, Garcia I, Zapater P, Frances R, Gonzalez-Navajas JM, et al. Norfloxacin is more effective than Rifaximin in avoiding bacterial translocation in an animal model of cirrhosis. *Liver Int.* 2017 Aug;
35. Elfert A, Abo Ali L, Soliman S, Ibrahim S, Abd-Elsalam S. Randomized-controlled trial of rifaximin versus norfloxacin for secondary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2016;28(12):1450–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27512927>
36. Faisal Kamal, Muhammad Ali Khan, George Cholankeril, Zubair Khan WML, Chiranjeevi Gadiparthi, Aijaz Ahmed, Colin W. Howden, Satheesh Nair SK, Satapathy. Rifaximin for prevention of spontaneous bacterial peritonitis and hepatorenal syndrome in cirrhosis: A systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* [Internet]. 2017;152(5):S1151–2. Available from: [http://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(17\)33862-3/pdf](http://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(17)33862-3/pdf)
37. Kothary V, Scherl EJ, Bosworth B, Jiang ZD, DuPont HL, Harel J, et al. Rifaximin Resistance in Escherichia coli Associated with Inflammatory Bowel

- Disease Correlates with Prior Rifaximin Use, Mutations in *rpoB*, and Activity of Phe-Arg- β -Naphthylamide-Inhibitable Efflux Pumps. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57(2):811–7.
38. Valentin T, Leitner E, Rohn A, Zollner-Schwetz I, Hoenigl M, Salzer HJF, et al. Rifaximin intake leads to emergence of rifampin-resistant staphylococci. *J Infect* [Internet]. 2011;62(1):34–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2010.11.004>
 39. Esfeh JM, Hanouneh IA, Koval CE, Kovacs C, Dalal DS, Ansari-Gilani K, et al. Impact of pretransplant rifaximin therapy on early post-liver transplant infections. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc.* 2014 May;20(5):544–51.
 40. Humphries RM, Yang S, Hemarajata P, Ward KW, Hindler JA, Miller SA, et al. First report of ceftazidime-avibactam resistance in a KPC-3-expressing *Klebsiella pneumoniae* isolate. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59(10):6605–7.
 41. Manges AR, Steiner TS, Wright AJ. Fecal microbiota transplantation for the intestinal decolonization of extensively antimicrobial-resistant opportunistic pathogens: a review. *Infect Dis (Auckl)* [Internet]. 2016;48(8):587–92. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/23744235.2016.1177199>
 42. Neff GW, Kemmer N, Duncan C, Alsina A. Update on the management of cirrhosis - Focus on cost-effective preventative strategies. *Clin Outcomes Res.* 2013;5(1):143–52.
 43. European Center for diseases Prevention and control - ECDC. Proposals for draft EU guidelines on the prudent use of antimicrobials in human medicine. 2016;15.

5. ANEXOS

Anexo 1: Tratamiento antibiótico empírico en pacientes cirróticos.

Adaptado de: *Fernández J, Bert F, Nicolas-Chanoine MH. The challenges of multi-drug-resistance in hepatology. Journal of Hepatology. 2016.*



1: Colonización previa por BMR, tratamiento antibiótico durante más de 5 días en los últimos 3 meses, hospitalización mayor a 5 días en los últimos 3 meses, procedentes de residencias o centros de cuidados de larga estancia.

2: Focos de alto riesgo: neumonía, peritonitis secundaria, infección con alto riesgo de complicaciones (meningitis). ITU, celulitis e infección asociada a catéter son consideradas de riesgo bajo o moderado.

3: Niveles de PCR se correlacionan con la carga bacteriana y la función hepática. Se consideran elevados niveles ≥ 25 , 15 y 10 (mg/dl) en pacientes Child Pugh A, B y C respectivamente.

4: Más azitromicina en neumonías adquiridas en la comunidad.

5: Cambiar glicopéptidos por daptomicina en infecciones con alto riesgo de bacteriemia (catéter, endocarditis) o por linezolid en neumonía, celulitis o meningitis.

6: Considerar añadir uno o más de estos antibióticos en función de la epidemiología local, antibióticos recientes y foco de infección.



Anexo 2: Hoja de recogida de datos

ANTECEDENTES PERSONALES	SEXO	Varón	Mujer		
	EDAD				
	ETIOLOGÍA DE LA CIRROSIS				
	INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA	Si	No		
	DIABETES MELLITUS	Si	No		
	ENFERMEDAD ONCOLÓGICA ACTIVA	Si	No		
	ALCOHOLISMO ACTIVO	Sí	No		
	INGRESO EN 3 MESES PREVIOS	Sí	No		
	TOMA DE ATB EN 3 MESES PREVIOS	Sí	No		
	TOMA DE RIFAXIMINA	Si	No		
	TOMA PROLONGADA NORFLOXACINO	Sí	No		
	AISLAMIENTO DE BMR EN 6 MESES PREVIOS	Sí	No		
PARÁMETROS DE GRAVEDAD AL INGRESO	CREATININA				
	BILIRRUBINA				
	INR				
	MELD				
CARACTERÍSTICAS DE LA INFECCIÓN	FOCO DE INFECCIÓN	PBE	Neumonía	ITU	Otros: especificar
	LUGAR DE ADQUISICIÓN	Comunitaria	Asociada a los cuidados de la salud	Nosocomial	
	GERMEN PRINCIPAL	Especie	¿Criterios de multirresistencia?		

	LUGAR DE AISLAMIENTO	Urinocultivo	Hemocultivo	Líquido ascítico	Otros: especificar
	OTROS GÉRMINES	Especie	¿Criterios de multirresistencia?		
DATOS SOBRE EL TRATAMIENTO	TRATAMIENTO EMPÍRICO INICIAL				
	EFFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO EMPÍRICO	Sí	No		
	MOTIVO DEL CAMBIO EN EL ANTIBIÓTICO	Falta de respuesta a pesar de sensibilidad según antibiograma	Resistencia según antibiograma	Resistencia primaria	
	ADECUACIÓN DEL TRATAMIENTO EMPÍRICO AL ANTIBIOGRAMA	Sí	No		
VARIABLES DESENLACE	NECESIDAD DE IOT				
	NECESIDAD DE INGRESO EN UCI	Si	No		
	INSUFICIENCIA RENAL AGUDA				
	SEPSIS				
	SHOCK SÉPTICO	Si	No		
	MUERTE	Si	No		

Anexo 3: Definición de multirresistencia

Extraído de: Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, 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* [Internet]. 2012;18(3):268–81.

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

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

Categoría	Antimicrobiano	Especies con resistencia intrínseca*
Aminoglucósidos	Gentamicina	<i>Providencia rettgeri</i> , <i>P.stuartii</i>
	Tobramicina	
Cefalosporinas anti-SARM	Ceftarolina	
Penicilinas antipseudomonas	Penicilina - tazobactam	<i>Escherichia hermannii</i>
Carbapenemes	Ertapenem	
	Imipenem	
	Meropenem	
Cefalosporinas de 1ª y 2ª generación	Cefazolina	<i>C. freundii</i> , <i>E.aerogenes</i> , <i>E.cloacae</i> , <i>Hafnia alvei</i> , <i>M.morganii</i> , <i>P.penneri</i> , <i>P.</i>

		<i>vulgaris, P.rettgeri, P.stuartii, S.marcescens</i>
	Cefuroxima	<i>M. morganii, P.penneri, P.vulgaris, S.marcescens</i>
Cefalosporinas de 3ª y 4ª generación	Cefotaxima o ceftriaxona	
	Ceftazidima	
	Cefepime	
Cefamicinas	Cefoxitina	<i>C freundii, E.aerogenes, E.cloacae, H. alvei</i>
Fluoroquinolonas	Ciprofloxacino	
Inhibidores de la síntesis de folatos	Trimetoprim-Sulfametoxazol	
Glicilciclinas	Tigeciclina	<i>M.morganii, P.mirabilis, P.penneri, P.vulgaris, P.rettgeri, P.stuartii</i>
Monobactámicos	Aztreonam	
Penicilinas	Ampicilina	<i>C.koserii, C.freundii, E.aerogenes, E.cloacae, E.hermanii, H. alvei, Klebsiella spp., M.morganii, P.penneri, P.vulgaris, P.rettgeri, P.stuartii, S.marcescens</i>
Penicilinas + inhibidores β-lactamasas	Amoxicilina-clavulánico	<i>C.freundii, E.aerogenes, E.cloacae, H.alvei, M.morganii, P.rettgeri, P.stuartii, S.marcescens</i>
	Ampicilina-sulbactam	<i>C. freundii, C. koseri, E.aerogenes, E.cloacae, H.alvei, P. rettgeri, S.marcescens</i>
Fenicoles	Cloranfenicol	
Polimixinas	Colistina	
Tetraciclinas	Tetraciclina	<i>M.morganii, P.mirabilis, P.penneri, P.vulgaris, P.rettgeri, P.stuartii</i>
	Doxiciclina	<i>M.morganii, P.penneri, P.vulgaris, P.rettgeri, P.stuartii</i>
	Minociclina	<i>M.morganii, P.penneri, P.vulgaris, P.rettgeri, P.stuartii</i>
* En el caso de especies con resistencia intrínseca a un determinado antimicrobiano, dicho antimicrobiano no será tenido en cuenta en la definición de multirresistencia de dicha especie.		