

Original

Antonio Padilla-Serrano¹
Jaime José Serrano-
Castañeda¹
Rafael Carranza-González²
María Pilar García-Bonillo¹

Factores de riesgo de colonización por enterobacterias multirresistentes e impacto clínico

¹Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital General La Mancha Centro. Alcázar de San Juan, Ciudad Real.

²Servicio de Microbiología, Hospital General La Mancha Centro. Alcázar de San Juan, Ciudad Real.

Article history

Received: 28 February 2018; Revision Requested: 13 April 2018; Revision Received: 14 April 2018; Accepted: 16 April 2018

RESUMEN

Objetivo. Identificar los principales factores de riesgo de colonización rectal por enterobacterias multirresistentes (EMR), así como, su impacto clínico.

Material y métodos. Entre abril de 2016 y junio de 2017 se llevó a cabo un estudio observacional, de cohortes prospectivo, donde todos los lunes de cada semana se tomaron muestras rectales a todos los pacientes ingresados en ese momento en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). Se realizó un análisis descriptivo de todas las variables recogidas durante el estudio y un análisis multivariante de regresión logística para determinar la asociación independiente de los portadores de EMR frente a los no portadores y varios posibles factores de riesgo.

Resultados. Durante el periodo de estudio se recogieron muestras rectales a 208 pacientes. De los 208, 30 fueron portadores de EMR, con una edad media de 64,3 años y una puntuación media de APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II) de 20,6 puntos. El 70% de los pacientes portadores de EMR presentaron en la primera muestra rectal un resultado positivo. Las variables que se asociaron a un mayor riesgo de colonización rectal por EMR en el análisis de regresión fueron la toma de antibióticos en el mes previo (OR 5,2; IC95% 1,71 - 15,79) y la postcirugía o el haber sido sometido a un procedimiento quirúrgico (OR 3,8; IC95% 1,51 - 9,51). Aunque los pacientes portadores de EMR presentaron con mayor frecuencia infecciones por dichas bacterias, no se observaron diferencias en cuanto a la mortalidad entre ambos grupos.

Conclusiones. Los pacientes postquirúrgicos que ingresan en la UCI y aquellos que recibieron tratamiento antibiótico

en el mes previo tienen una mayor probabilidad de colonización por EMR. Los pacientes colonizados presentaron con mayor frecuencia infecciones por EMR aunque no se asoció a una mayor mortalidad.

Palabras clave: Colonización, Agentes antimicrobianos, Betalactamasas de espectro extendido, Unidad de cuidados intensivos

Clinical significance and risk factors for multidrug resistant Enterobacteriaceae colonization

ABSTRACT

Objective. To identify the main risk factors of rectal colonization by multidrug resistant Enterobacteriaceae (MRE), and their clinical impact.

Methods. An observational, prospective cohort study was carried out, between April 2016 and June 2017, where every Monday of each week rectal samples were taken from all the patients admitted at that moment in the Intensive Care Unit. We performed a descriptive analysis of all the variables collected during the study and a multivariate logistic regression analysis to determine the independent association of carriers of MRE against non-carriers and several possible risk factors.

Results. During the study period, rectal samples were collected from 208 patients. Of the 208, 30 were carriers of MRE, with a mean age of 64.3 years and a mean score of APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II) of 20.6 points. 70% of the patients with MRE had a positive result in the first rectal sample. The variables that were associated with an increased risk of rectal colonization by EMR in the regression analysis were the administration of antibiotics in the previous month (OR 5.2, 95% CI 1.71-15.79) and post-surgical patients (OR 3.8; IC95% 1.51 - 9.51). Although patients with EMR had more frequent infections by these bacteria, no differences were observed in mortality between the two groups.

Correspondencia:
Antonio Padilla-Serrano.
Avda. de la Constitución, 3. 13600 Alcázar de San Juan. Ciudad Real. España.
Tfno.: (+34)9265880678.
E-mail: apadilla@jccm.es.

Conclusions. Post-surgical patients admitted to the ICU and those who received antibiotic treatment in the previous month have a higher probability of colonization due to MRE. The colonized patients presented more frequent infections by MRE although it was not associated to a higher mortality.

KEYWORDS: colonization; antimicrobial agents; extended-spectrum beta-lactamase; intensive care unit.

INTRODUCCIÓN

Las bacterias con una resistencia elevada a los antibióticos pertenecen en su mayoría a la familia Enterobacteriaceae [1] y constituyen una amenaza emergente para la salud pública en todo el mundo [2]. La colonización asintomática del tracto gastrointestinal por estas bacterias constituye un importante reservorio en su mecanismo de transmisión [3]. El objetivo de este estudio es identificar los principales factores de riesgo de colonización rectal por estas enterobacterias multirresistentes (EMR), para desarrollar programas de vigilancia epidemiológica a nivel hospitalario, así como, evaluar su impacto clínico.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio y participantes. Se realizó un estudio de cohortes prospectivo en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) del Hospital General La Mancha Centro en Castilla La Mancha donde se incluyeron a todos los pacientes, de cualquier edad, que estuvieron ingresados en dicha unidad entre abril de 2016 y junio de 2017 y que se les tomaron muestras rectales para la determinación de la colonización por EMR.

Microbiología. Se obtuvieron muestras rectales para vigilancia epidemiológica todos los lunes de cada semana. Los hisopos se analizaron en el laboratorio local, de acuerdo con un protocolo estándar consistente en la siembra de las muestras en un medio cromogénico comercial (ChromID ESBL agar, BioMérieux®) para la detección de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) y otro medio para detección de carbapenemasas (Carba Smart agar, BioMérieux®). Los resultados de los cultivos se valoraron según las especificaciones de la casa comercial, realizándose la identificación de los aislados y los estudios de sensibilidad a antimicrobianos mediante las tarjetas Vitek 2 GN y AST-243 (BioMérieux®).

Definiciones. Un paciente fue definido como colonizado por EMR, si tenía al menos una muestra rectal positiva para una enterobacteria resistente al menos a 3 grupos diferentes de antimicrobianos [4] durante su estancia en la UCI. Se consideraron pacientes colonizados por EMR previamente al ingreso en la UCI a los que presentaron un resultado positivo en la primera muestra rectal tomada tras el ingreso en la UCI. Se consideraron pacientes colonizados por EMR durante su ingreso en la UCI a aquellos que presentaron durante su ingreso en la UCI alguna muestra rectal positiva para EMR, salvo la primera muestra que fue negativa. Se consideró que el paciente provenía del domicilio cuando al paciente atendido por los Servicios de Emergencias Extrahospitalarias lo trasladaban directamente a la UCI o cuando

éstos permanecían solo unas pocas horas en el Servicio de Urgencias Hospitalarias hasta su ingreso en la UCI.

Análisis estadístico. Se realizó un análisis descriptivo de todas las variables recogidas durante el estudio, las variables cuantitativas fueron descritas mediante medidas de tendencia central (media o mediana) y medidas de dispersión (desviación estándar o rango intercuartílico) según la distribución normal o no de la variable. Las variables cualitativas fueron descritas mediante frecuencias absolutas y relativas.

Se realizó un análisis bivalente entre los pacientes portadores de EMR y los no portadores, para las variables cuantitativas se utilizó el test t de Student o U de Mann Whitney según la distribución de la variable y para la comparación entre variables cualitativas se utilizó el test de χ^2 (o el test exacto de Fisher cuando fue apropiado).

Finalmente se realizó un análisis multivariante mediante análisis de regresión logística para conocer los factores de riesgo de colonización así como de éxitos, donde se calculó los OR con sus intervalos de confianza al 95% (IC95%) para las variables asociadas, y de regresión de Cox para estimar las variables asociadas a la supervivencia para lo cual se calcularon los HR y sus IC95%.

Para el análisis estadístico solamente se tuvieron en cuenta los datos del primer ingreso del paciente, los datos de los re-ingresos posteriores fueron excluidos.

Todos los cálculos se realizaron mediante el programa estadístico SPSS® v.18 (Chicago, IL). Se utilizó un valor de $p < 0.05$ como valor de significación estadística.

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio se incluyeron un total de 208 pacientes, de los cuales 30 (14,4%) fueron portadores a nivel rectal de alguna EMR. Entre los portadores de EMR, 21 (70%) ingresaron en UCI siendo ya portadores de la EMR y 9 (30%) adquirieron la colonización durante su estancia en UCI. No hubo diferencias entre ambos grupos en cuanto a la edad, el género, el índice de comorbilidad de Charlson y la puntuación APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II) al ingreso. Sin embargo, los pacientes colonizados por EMR fueron con más frecuencia pacientes postquirúrgicos, se les realizaron con más frecuencia endoscopias digestivas, tuvieron con más frecuencia un ingreso hospitalario mayor de 5 días en los 3 meses previos, recibieron con más frecuencia tratamiento antibiótico en el mes previo y durante su ingreso en UCI y tuvieron una estancia en UCI más prolongada (tabla 1).

El mecanismo de resistencia a los antibióticos más frecuentemente hallado fue la producción de BLEE (90%), mientras que solo dos pacientes (6,7%) presentaron carbapenemasas clase A y un paciente (3,3%) una carbapenemasa OXA-48. *Escherichia coli* fue la enterobacteria aislada más frecuente seguida de *Klebsiella* spp.

Cuando dividimos el periodo de estudio en trimestres, observamos que en los dos primeros hay un mayor porcentaje de

Tabla 1	Análisis descriptivo de los potenciales factores de riesgo de colonización por EMR y mortalidad.			
	Global (n=208)	No portador de EMR (n=178)	Portador de EMR (n=30)	p
Edad (años), media \pm DE	65,3 \pm 15,5 (14-92)	65,4 \pm 15,8	64,3 \pm 13,8	0,726
Género, n (%)				0,987
Hombres	132 (63,5%)	113 (63,5%)	19 (63,3%)	
Mujeres	76 (36,5%)	65 (36,5%)	11 (36,7%)	
Índice de comorbilidad de Charlson, media \pm DE	3,1 \pm 2 (0-7)	3,19 \pm 2	2,77 \pm 2	0,286
APACHE II, media \pm DE	17,8 \pm 9,6 (3-52)	17,3 \pm 9,7	20,6 \pm 8,7	0,083
Lugar de procedencia, n (%)				0,102
Hospitalización	118 (56,7%)	96 (53,9%)	22 (73,3%)	
Residencia	4 (1,9%)	4 (2,2%)	0	
Domicilio	86 (41,3%)	78 (43,8%)	8 (26,7%)	
Pacientes postquirúrgicos, n (%)	46 (22,1%)	31 (17,4%)	15 (50%)	<0,001
Endoscopia digestiva previa, n (%)	22 (10,6%)	14 (7,9%)	8 (26,7%)	0,006
Ingreso hospitalario \geq 5 días en los 3 meses previos, n (%)	49 (23,6%)	35 (19,7%)	14 (46,7%)	0,001
Antibióticos durante \geq 7 días en el mes previo, n (%)	48 (23,1%)	31 (17,4%)	17 (56,7%)	<0,001
Antibióticos durante el ingreso en UCI, n (%)	104 (50%)	82 (46,1%)	22 (73,3%)	0,005
Patología crónica, n (%)	91 (43,8%)	78 (43,8%)	13 (43,3%)	0,960
EPOC	27 (13%)	22 (12,4%)	5 (16,7%)	0,557
Úlceras crónicas	4 (1,9%)	4 (2,2%)	0	0,519
Diabetes Mellitus	66 (31,7%)	58 (32,6%)	8 (26,7%)	>0,999
ITU de repetición	6 (2,9%)	5 (2,8%)	1 (3,3%)	>0,999
Cirrosis hepática	5 (2,4%)	5 (2,8%)	0	>0,999
Neutropenia	1 (0,5%)	1 (0,6%)	0	>0,999
Dependientes y/o deterioro cognitivo, n (%)	16 (7,7%)	13 (7,3%)	3 (10%)	0,708
Sonda vesical permanente, n (%)	4 (1,9%)	2 (1,1%)	2 (6,7%)	0,10
Días de estancia en UCI, media \pm DE	12,6 \pm 14,2 (1-102)	11,7 \pm 16,8	17,7 \pm 18,6	0,014
Infección por EMR, n (%)	10 (4,8%)	4 (2,2%)	6 (20%)	0,001
Infección por EMR al ingreso en UCI, n (%)	6 (2,9%)	2 (1,1%)	4 (13,3%)	0,004
Mortalidad durante el ingreso en la UCI, n (%)	30 (14,42%)	25 (14%)	5 (16,7%)	0,778

APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, DE: desviación estándar, EMR: enterobacterias multirresistentes, EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, ITU: infección tracto urinario, UCI: unidad de cuidados intensivos.

detección de colonización rectal por EMR con respecto al resto de trimestres aunque estas diferencias observadas no alcanzaron la significación estadística (tabla 2).

Las variables que se asociaron a un mayor riesgo de colonización por EMR en el análisis multivariante fueron el ser pacientes postquirúrgicos (OR 3,8; IC95 % 1,51-9,51, $p=0,005$) y la toma de antibióticos en el mes previo (OR 5,2; IC95 % 1,71-15,79, $p=0,004$) (tabla 3).

Un total de 10 pacientes ingresados en la UCI tuvieron una infección por EMR, 4 (2,2%) no estaban colonizados a nivel rectal

por la EMR y 6 (20%) sí lo estaban (tabla 1). En más de la mitad de los casos, ya ingresaron en la UCI con la infección por EMR.

Con respecto a la mortalidad en la UCI, la mortalidad global fue del 14,4% y no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los colonizados y no colonizados por EMR. En el subgrupo de pacientes infectados por EMR, de forma global presentaron una mortalidad superior (20%), pero tampoco hubo diferencias entre los colonizados y no colonizados por EMR (16,7% frente al 25%, $p>0,999$). Con el análisis multivariante, ajustado por comorbilidad y gravedad al ingreso, no se encontraron diferencias en la mortalidad entre los

Tabla 2 Tendencia de colonización rectal por EMR durante el periodo de estudio dividido en 5 trimestres.

Periodo	No portador de EMR (n=178)	Portador de EMR (n=30)	p
Segundo trimestre 2016	39 (78%)	11 (22%)	0,058
Tercer trimestre 2016	25 (75,8%)	8 (24,2%)	
Cuarto trimestre 2016	42 (89,4%)	5 (10,6%)	
Primer trimestre 2017	41 (97,6%)	1 (2,4%)	
Segundo trimestre 2017	31 (86,1%)	5 (13,9%)	

EMR: enterobacterias multirresistentes.

Tabla 3 Análisis de regresión multivariable con los posibles factores de riesgo de colonización rectal por EMR (ajustado por el índice de comorbilidad de Charlson, APACHE II, ingreso hospitalario previo ≥ 5 días, estancia en la UCI y recibir antibióticos durante el ingreso en UCI).

Colonizados por EMR frente a no colonizados	OR (IC95%)	P
Paciente post-quirúrgico	3,8 (1,51 - 9,51)	0,005
Antibióticos durante ≥ 7 días en el mes previo	5,2 (1,71 - 15,79)	0,004

APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, EMR: enterobacterias multirresistentes, UCI: unidad de cuidados intensivos.

Tabla 4 Análisis de regresión de Cox multivariante mostrando la mortalidad durante el ingreso en UCI (ajustado por edad, índice de comorbilidad de Charlson, ingreso hospitalario previo ≥ 5 días e infección por EMR).

Éxito en la UCI	HR (IC95%)	P
No colonizados frente a colonizados por EMR	0,67 (0,15 - 2,95)	0,598
APACHE II (incremento de 1 punto)	1,16 (1,09 - 1,24)	<0,001
Paciente postquirúrgico	0,09 (0,018 - 0,438)	0,003
Endoscopia digestiva previa	8,12 (1,46 - 45,05)	0,017
Estancia en UCI (incremento de 1 día)	1,03 (1,004 - 1,057)	0,022

APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, EMR: enterobacterias multirresistentes, UCI: unidad de cuidados intensivos.

pacientes no colonizados por EMR y los colonizados (HR 0,67; IC95 % 0,15-2,95, p=0,598) (tabla 4).

DISCUSIÓN

Nuestro estudio evidencia que el 14,4% de los pacientes ingresados en la UCI son portadores de alguna enterobacteria con una resistencia múltiple a los antibióticos e identifica

a los pacientes postquirúrgicos y a la toma de antibióticos en el mes previo como factores de riesgo de colonización rectal por EMR. Sin embargo, no se encontró en estos pacientes una mayor mortalidad a pesar de presentar con mayor frecuencia una infección por estas EMR.

Aunque el número de aislamientos de Enterobacteriaceae productoras de carbapenemasas ha aumentado rápidamente en los últimos años en los hospitales españoles [5], fundamentalmente *Klebsiella pneumoniae* y *Enterobacter cloacae* [6], tanto en nuestra UCI como en otras [7], *E. coli* fue la enterobacteria más frecuentemente aislada y las betalactamasas de espectro extendido el mecanismo de resistencia más frecuentemente hallado. De cualquier modo, entre los colonizados por EMR, *E. coli* es el microorganismo aislado más habitual y las BLEE su mecanismo de resistencia más frecuente en el momento del ingreso, mientras que *K. pneumoniae* y *E. cloacae* siguen siendo las EMR más frecuentes adquiridas en la UCI [8].

Aunque la tasa de colonización rectal por EMR es elevada, se observó que el 10,1% de los pacientes que ingresan en UCI ya estaban colonizados por EMR a su ingreso. Este hallazgo podría estar asociado con las elevadas tasas descritas (entre el 10 y el 14%) de colonización adquiridas en la comunidad [9,10]. Por otro lado, la baja adquisición de colonización por EMR durante el ingreso en UCI posiblemente se explique por la alta tasa de cumplimiento de higiene de manos del personal de nuestra unidad y por el uso rutinario de lavados diarios de los pacientes con clorhexidina. Por tanto, parece estar claro que la transmisión de paciente a paciente y la contaminación ambiental no son tan importantes para la colonización por EMR en la UCI [11-13] y que, en cambio, hay otros factores más importantes involucrados en la adquisición de la colonización rectal por EMR.

En nuestro estudio, en el análisis de regresión multivariable se identificó el haber recibido tratamiento antibiótico en el mes previo como un factor de riesgo independiente de colonización rectal por EMR. Otros estudios previos también han observado este hecho [14,15]. Sin embargo, Razazi et al. no encuentran esta asociación cuando la administración del tratamiento antibiótico se produjo en el año previo [16]. Es posible que la alteración de la flora intestinal provocada por la administración del tratamiento antibiótico se normalice pasado un periodo tan largo. Otro factor de riesgo identificado tanto en nuestro estudio como en el de Razazi et al. [16] fue el haber sido sometido a un procedimiento quirúrgico previo. En cambio, a diferencia de nuestros resultados, otros estudios [14,15] han identificado la hospitalización previa como un factor de riesgo de colonización rectal por EMR, posiblemente influenciado por el uso de antimicrobianos o por transmisión horizontal (cruzada) durante los ingresos hospitalarios.

En cuanto a la repercusión clínica de la colonización rectal por EMR, los pacientes colonizados presentaron con mayor frecuencia infecciones por estas EMR. Así, Dickstein et al. describen un riesgo 2 veces mayor entre los pacientes colonizados por EMR frente a los no colonizados [17], aunque la tasa de infección tanto en nuestro estudio como en

otros es baja [16]. Por otro lado, las infecciones por EMR pueden conducir a complicaciones graves como la muerte [18]. Dautzenberg et al. encontraron una mayor mortalidad cruda en los pacientes colonizados (40,9% frente al 28,2%) y ajustada por comorbilidad y gravedad al ingreso (OR 1,79; IC95 % 1,31-2,43, $p < 0,001$) [19]. En cambio, en nuestro estudio hallamos una mortalidad en colonizados y no colonizados significativamente más baja (16,7% frente al 14%) y sin diferencias estadísticamente significativas. Es posible que el hecho de presentar una mortalidad significativamente más baja justifique estos resultados. No obstante, es necesaria la evaluación y la implementación de estrategias de detección y vigilancia durante la hospitalización en la UCI, especialmente en pacientes que cumplen ciertos factores de riesgo. Un potencial beneficio de estas estrategias es el conocimiento de la flora habitual de cada UCI, lo que daría lugar a una mejor elección del tratamiento empírico de los pacientes que ingresan por infección. Por otro lado, se ha propuesto la descolonización intestinal selectiva de estos pacientes, aunque esta medida debe ser probada porque los resultados de los estudios publicados siguen siendo controvertidos y no concluyentes [20,21].

Nuestro estudio tiene varias limitaciones. En primer lugar, solo se realizaron toma de muestras para determinar la colonización por EMR una vez por semana, lo que hizo que no todos los pacientes que estuvieron ingresados en la UCI fueran investigados, por lo que no podemos conocer la prevalencia real de colonización por EMR. Los estudios de vigilancia de bacterias multirresistentes han demostrado ser útiles para prevenir la diseminación de estos microorganismos en los hospitales [22] y, aunque se recomienda un seguimiento más frecuente, la logística asistencial de nuestro centro no nos ha permitido satisfacer dicha frecuencia. No obstante, parece haber sido suficiente para demostrar su utilidad en el aislamiento y control de los microorganismos multirresistentes en el medio hospitalario. Por otro lado, debido a que el estudio fue unicéntrico, los resultados no pueden extrapolarse a otras UCI con diferentes epidemiologías, políticas y estándares de control de infecciones, especialmente con respecto a la adquisición de EMR. Por último, cabe destacar la dificultad en la obtención de los registros sobre ciclos previos de antimicrobianos seguidos por los pacientes en el entorno extrahospitalario. Sin embargo, la información recopilada en nuestro estudio refleja la información disponible para el intensivista en la práctica de la vida real.

En conclusión, un número importante de pacientes que ingresaron en nuestra UCI estuvieron colonizados a nivel intestinal por EMR, aunque la gran mayoría presentaba una colonización previa al ingreso. Los factores de riesgo de colonización por EMR identificados en nuestro estudio fueron el haber recibido tratamiento antibiótico en el mes previo o una intervención quirúrgica. La colonización por EMR se asoció a un mayor riesgo de infección por estas bacterias aunque no a una mayor mortalidad.

FINANCIACIÓN

Los autores declaran no haber recibido financiación para la realización de este estudio.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gupta N, Limbago BM, Patel JB, Kallen AJ. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: epidemiology and prevention. *Clin Infect Dis*. 2011;53(1):60-7. DOI: 10.1093/cid/cir202.
2. Albiger B, Glasner C, Struelens MJ, Grundmann H, Monnet DL. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Europe: assessment by national experts from 38 countries, May 2015. *Euro Surveill*. 2015;20(45). DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2015.20.45.30062.
3. Gagliotti C, Ciccarese V, Sarti M, Giordani S, Barozzi A, Braglia C, et al. Active surveillance for asymptomatic carriers of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* in a hospital setting. *J Hosp Infect*. 2013;83(4):330-2. PMID: 23415499. DOI: 10.1016/j.jhin.2012.11.024.
4. 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*. 2012;18(3):268-81. PMID: 21793988. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x.
5. Oteo J, Saez D, Bautista V, Fernandez-Romero S, Hernandez-Molina JM, Perez-Vazquez M, et al. Carbapenemase-producing enterobacteriaceae in Spain in 2012. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57(12):6344-7. DOI: 10.1128/AAC.01513-13.
6. Oteo J, Ortega A, Bartolome R, Bou G, Conejo C, Fernandez-Martinez M, et al. Prospective multicenter study of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae from 83 hospitals in Spain reveals high in vitro susceptibility to colistin and meropenem. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59(6):3406-12. DOI: 10.1128/AAC.00086-15.
7. Azim A, Dwivedi M, Rao PB, Baronia AK, Singh RK, Prasad KN, et al. Epidemiology of bacterial colonization at intensive care unit admission with emphasis on extended-spectrum beta-lactamase- and metallo-beta-lactamase-producing Gram-negative bacteria—an Indian experience. *J Med Microbiol*. 2010;59(Pt 8):955-60. PMID: 20413621. DOI: 10.1099/jmm.0.018085-0.
8. European Centre for Disease Surveillance and Control-EARS-Net Antimicrobial Resistance Surveillance in Europe (2010). *Euro Surveill* 2017 October 17 Available from: URL: http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/1111_SUR_AMR_data.pdf.
9. Detsis M, Karanika S, Mylonakis E. ICU Acquisition Rate, Risk Factors, and Clinical Significance of Digestive Tract Coloniza-

- tion With Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing Enterobacteriaceae: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med.* 2017;45(4):705-14. PMID: 28157141. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002253.
10. Karanika S, Karantanos T, Arvanitis M, Grigoras C, Mylonakis E. Fecal Colonization With Extended-spectrum Beta-lactamase-Producing Enterobacteriaceae and Risk Factors Among Healthy Individuals: A Systematic Review and Metaanalysis. *Clin Infect Dis.* 2016;63(3):310-8. PMID: 27143671. DOI: 10.1093/cid/ciw283.
 11. Ajao AO, Johnson JK, Harris AD, Zhan M, McGregor JC, Thom KA, et al. Risk of acquiring extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella* species and *Escherichia coli* from prior room occupants in the intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2013;34(5):453-8. DOI: 10.1086/670216.
 12. Harris AD, Perencevich EN, Johnson JK, Paterson DL, Morris JG, Strauss SM, et al. Patient-to-patient transmission is important in extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* acquisition. *Clin Infect Dis.* 2007;45(10):1347-50. PMID: 17968833. DOI: 10.1086/522657.
 13. Nseir S, Blazejewski C, Lubret R, Wallet F, Courcol R, Durocher A. Risk of acquiring multidrug-resistant Gram-negative bacilli from prior room occupants in the intensive care unit. *Clin Microbiol Infect.* 2011;17(8):1201-8. PMID: 21054665. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2010.03420.x.
 14. Madueno A, Gonzalez GJ, Ramos MJ, Pedroso Y, Diaz Z, Oteo J, et al. Risk factors associated with carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* fecal carriage: A case-control study in a Spanish tertiary care hospital. *Am J Infect Control.* 2017;45(1):77-9. PMID: 27597392. DOI: 10.1016/j.ajic.2016.06.024.
 15. Ma X, Wu Y, Li L, Xu Q, Hu B, Ni Y, et al. First multicenter study on multidrug resistant bacteria carriage in Chinese ICUs. *BMC Infect Dis.* 2015;15:358. DOI: 10.1186/s12879-015-1105-7.
 16. Razazi K, Derde LP, Verachten M, Legrand P, Lesprit P, Brun-Buisson C. Clinical impact and risk factors for colonization with extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria in the intensive care unit. *Intensive Care Med.* 2012;38(11):1769-78. PMID: 22893223. DOI: 10.1007/s00134-012-2675-0.
 17. Dickstein Y, Edelman R, Dror T, Hussein K, Bar-Lavie Y, Paul M. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae colonization and infection in critically ill patients: a retrospective matched cohort comparison with non-carriers. *J Hosp Infect.* 2016;94(1):54-9. PMID: 27392978. DOI: 10.1016/j.jhin.2016.05.018.
 18. Maslikowska JA, Walker SA, Elligsen M, Mittmann N, Palmay L, Daneman N, et al. Impact of infection with extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* or *Klebsiella* species on outcome and hospitalization costs. *J Hosp Infect.* 2016;92(1):33-41. PMID: 26597637. DOI: 10.1016/j.jhin.2015.10.001.
 19. Dautzenberg MJ, Wekesa AN, Gniadkowski M, Antoniadou A, Giarmarellou H, Petrikos GL, et al. The association between colonization with carbapenemase-producing enterobacteriaceae and overall ICU mortality: an observational cohort study. *Crit Care Med.* 2015;43(6):1170-7. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001028.
 20. Huttner B, Hausteiner T, Uckay I, Renzi G, Stewardson A, Scharrer D, et al. Decolonization of intestinal carriage of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae with oral colistin and neomycin: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Antimicrob Chemother.* 2013;68(10):2375-82. PMID: 23719234. DOI: 10.1093/jac/dkt174.
 21. Biehl LM, Schmidt-Hieber M, Liss B, Cornely OA, Vehreschild MJ. Colonization and infection with extended spectrum beta-lactamase producing Enterobacteriaceae in high-risk patients - Review of the literature from a clinical perspective. *Crit Rev Microbiol.* 2016;42(1):1-16. PMID: 24495097. DOI: 10.3109/1040841X.2013.875515.
 22. Glupczynski Y, Berhin C, Bauraing C, Bogaerts P. Evaluation of a new selective chromogenic agar medium for detection of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae. *J Clin Microbiol.* 2007;45(2):501-5. DOI: 10.1128/JCM.02221-06.