

**EFECTO DE LA DESCONTAMINACIÓN DIGESTIVA
SELECTIVA SOBRE LAS INFECCIONES
NOSOCOMIALES EN PACIENTES CON TERAPIA DE
DEPURACIÓN EXTRARRENAL EN DOS UNIDADES DE
MEDICINA INTENSIVA DE DOS HOPITALES
TERCIARIOS EN
GRAN CANARIA: UN ESTUDIO MULTICÉNTRICO**

Juan Luis Vicente Arranz

AGRADECIMIENTOS

Me gustaría agradecer, de todo corazón, a aquellas personas que han contribuido de manera directa o indirecta a la realización de esta tesis doctoral. Las ganas, el esfuerzo y los objetivos necesitan de un ambiente alrededor de gente que te quiera y te apoye. Ya lo dice el proverbio, si quieres llegar rápido ve solo, pero si quieres llegar lejos ve acompañado.

Especial agradecimiento al Doctor y Profesor Sergio Ruiz Santana, jefe del Servicio de Medicina Intensiva del Hospital Universitario Dr. Negrín, catedrático de la Universidad de las Palmas y director de esta tesis, por su constante apoyo, dedicación y cariño a lo largo del camino. No estaría escribiendo estas líneas de no ser por esta persona, y sin duda, a pesar de los éxitos conseguidos, son igual de valiosas las enseñanzas recibidas. Gracias

Al Profesor Pedro Saavedra Santana, quien realizó el diseño y análisis estadístico del estudio de esta tesis doctoral, además de ofrecer su apoyo y sabiduría constantes.

A todo el personal del servicio de Medicina Intensiva, y en especial a mis amigos y colegas de Polivalente (Respiratorio y UMI-3), porque en los peores momentos siempre me dieron un motivo para continuar.

Mención especial a Yasmina Rivero, tu ayuda en el proceso de recogida fue fundamental para cumplir objetivos, muchas gracias.

A mis compañeras y compañeros de la UMI del hospital Insular que colaboraron en la recogida.

Al servicio de Análisis Clínicos, centrado en su jefa de servicio la Dra. Domínguez Cabrera, por las facilidades que nos dieron en el procesado de muestras.

A todos vosotros, gracias de corazón.

A mi mujer, Idaira.

Mi compañera de vida, muchas gracias por estar siempre a mi lado y apoyarme ciegamente en todo. Imposible sin ti. Te quiero

A mi hijo, Fran.

Llegaste con esta fiesta empezada, pero le has dado sentido a todo lo que he hecho de aquí para atrás. En este año de vida has reordenado todas mis prioridades. Esto también es por ti, te quiero.

A mis padres, Chus y Juan.

Me pusisteis un par de alas y me dejasteis volar, nunca un no por respuesta. En especial a ti mamá, desde las primeras patadas al balón contigo en la pradera del hospital, y hoy consiguiendo ser doctor, eternamente agradecido. Os quiero.

A mis hermanas, Patry y Elsa.

Me habéis visto crecer y hemos aprendido tanto... este cachito de tesis es vuestro también. Las alegrías y tristezas de los 3 son de los 3. Os quiero

A mis dos compañeros de batalla, Andrés y Alejandro.

Desde aquel día en la sala de disección hasta hoy siendo inseparables, por vosotros y para vosotros también es este trabajo. Gracias

Al resto de amigos que siempre me han apoyado, incondicionalmente.

Porque el tiempo es lo más valioso que se le puede regalar a alguien, gracias Carmen.

Y por último quiero darme las gracias a mí. Gracias por no bajar la cabeza nunca, gracias por caer, levantarte y seguir caminando. Gracias por creer que siempre era posible, incluso en los días más grises. Como dijo un buen amigo, un 9 lo es dentro y fuera del campo. Gracias Juanlu.

ÍNDICE

ÍNDICE DE TABLAS.....	ix
ÍNDICE DE GRÁFICOS.....	x
ÍNDICE DE IMÁGENES.....	xi
ÍNDICE DE FIGURAS.....	xii
ABREVIATURAS.....	xiii
1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1. La Insuficiencia Renal Aguda (IRA).....	4
<i>1.1.1. Etiología de la IRA³⁰.....</i>	<i>6</i>
<i>1.1.2. Terapia Renal Sustitutiva.....</i>	<i>7</i>
1.2. Infecciones Nosocomiales en España.....	12
<i>1.2.1. NAVM en España.....</i>	<i>15</i>
<i>1.2.2. ITU-SU en España.....</i>	<i>18</i>
<i>1.2.3. Bacteriemia en España⁵⁰.....</i>	<i>21</i>
<i>1.2.4. Bacterias Multirresistentes (BMR) en España⁵⁰.....</i>	<i>22</i>
1.3. Factores de Riesgo que Predisponen las Infecciones Nosocomiales.....	25
<i>1.3.1. Factores de riesgo^{50,22}.....</i>	<i>25</i>
<i>1.3.2. Factores de riesgo por comorbilidades previas⁵⁰.....</i>	<i>26</i>
1.4 DDS.....	27
<i>1.4.1 DDS en Análisis.....</i>	<i>28</i>
2 OBJETIVOS E HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN.....	53
2.1. Objetivo General.....	53
2.2. Objetivos Secundarios.....	53
2.3. Hipótesis de Investigación.....	54
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	55
3.1 Métodos Estadísticos.....	55
3.2 Selección de la muestra.....	56
3.3 Variables de Estudio y Criterios Clínicos.....	57
<i>3.3.1 Infecciones Nosocomiales (IN).....</i>	<i>57</i>
<i>3.3.2 Infección por TRRC.....</i>	<i>61</i>
<i>3.3.3 Enfermedad Vascolar Periférica.....</i>	<i>61</i>

3.3.4	<i>Edad por Año</i>	61
3.3.5	<i>Fracaso Renal Resuelto</i>	61
3.3.6	<i>Corticoides en UCI</i>	62
3.3.7	<i>Medida GSC</i>	62
3.3.8	<i>Contraste</i>	62
3.3.9	<i>Descontaminación Digestiva Selectiva (DDS)</i>	62
4.	RESULTADOS	67
4.1	Análisis Univariado de los Datos en Pacientes Sin Medida Profiláctica DDS y Con DDS	68
4.2	Incidencia de las Infecciones en Ambos Grupos	72
4.2.1	<i>Tasa de Infecciones Nosocomiales</i>	78
4.3	Pacientes Infectados y No Infectados en TRRC	78
4.4	Análisis Multivariado Para Infección por TRRC	83
4.5	Análisis Univariado de los Datos de los Pacientes Global y Por Supervivencia	85
4.6	Análisis Multivariado Según Supervivencia	88
4.6.1	<i>Análisis de Supervivencia</i>	90
5.	DISCUSIÓN	93
5.1	Discusión Sobre DDS en General	95
5.2	Infecciones Nosocomiales (IN)	98
5.2.1	<i>Neumonía Asociada a Ventilación Mecánica (NVAM)</i>	98
5.2.2	<i>Infecciones por Gérmenes Multirresistentes (BMR)</i>	100
5.2.3	<i>Infecciones del Tracto Urinario – SU</i>	101
5.2.4	<i>Bacteriemia Secundaria y Asociada a Catéter</i>	102
6.	CONCLUSIONES	104
	BIBLIOGRAFÍA	106
	ANEXOS	118
	CARTA DE APROBACIÓN DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN POR EL COMITÉ DE ÉTICA	119
	CARTA DE ACEPTACIÓN DEL PACIENTE	123

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Factores de riesgo, infecciones y tasas de infecciones.	9
Tabla 2. Mapa epidemiológico del año 2014 al 2021 de Canarias, expresado en % con respecto al total de BMR identificadas durante el ingreso en UCI en pacientes que participan en el “Proyecto Resistencia Zero”.	25
Tabla 3. Resumen de los resultados reportados por el metaanálisis del 2022 ¹³	35
Tabla 4. Estudios que encontraron aumento de resistencia Antimicrobiana en pacientes tratados con DDS/DOS.....	40
Tabla 5. Impacto de la DDS sobre la Mortalidad.....	43
Tabla 6. Incidencia de la DDS sobre mortalidad, resistencia, toxicidad, NAVM, bacteriemia, ITU y BMR desde 1987 a 2009.....	48
Tabla 7. Incidencia de la DDS sobre mortalidad, resistencia, toxicidad, NAVM, bacteriemia, ITU y BMR desde 2011 a 2015.....	50
Tabla 8. Incidencia de la DDS sobre mortalidad, resistencia, toxicidad, NAVM, bacteriemia, ITU y BMR desde 2017 a 2024.....	51
Tabla 9. Datos demográficos y características de los pacientes.....	68
Tabla 10. Datos demográficos y características de los pacientes en los datos de las variables donde se encontró diferencias significativas entre los grupos.....	71
Tabla 11. Infecciones nosocomiales: Eventos por 1000 días de exposición.....	72
Tabla 12. Características de los pacientes según infección en TRRC.....	79
Tabla 13. Características de los pacientes según infección en TRRC en variables significativas.....	83
Tabla 14. Regresión logística multivariada para infección por TRRC.....	83
Tabla 15. Características de los pacientes: global y por supervivencia.....	85
Tabla 16. Características de los pacientes: global y por supervivencia en aquellas variables que resultaron significativas.....	87
Tabla 17. Regresión logística multivariada para supervivencia.....	89
Tabla 18. Mediana del tiempo de Supervivencia obtenida por Kaplan-Meier.....	91

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Distribución por Diferencias significativas en Características Clínicas.....	70
Gráfico 2. Distribución por Diferencias Significativas en Características Clínicas.....	71
Gráfico 3. Distribución por Incidencias de las Infecciones.....	76
Gráfico 4. Distribución por Incidencias de las Infecciones.....	76
Gráfico 5. Distribución por Grupos Infectados y No Infectados por TRRC.....	82
Gráfico 6. Distribución por Grupos Infectados y No Infectados por TRRC.....	82
Gráfico 7. Distribución por Grupos Vivos y Fallecidos y Supervivencia.....	88
Gráfico 8. Distribución por Grupos Vivos y Fallecidos y Supervivencia.....	88

ÍNDICE DE IMÁGENES

Imagen 1. Insuficiencia Renal Aguda. Fuente: Gainza, 2024 ³⁰	5
Imagen 2. Parámetros de funcionalidad de la IRA ³⁰	7
Imagen 3. Tres tipos diferentes de infección adquirida en la UCI por los 15 microorganismos potencialmente patógenos (MPP). Fuente: Taylor, et al., 2007 ¹⁷	14
Imagen 4. Recomendaciones de diferentes guías de práctica clínica (GPC). Fuente: Lorete, 2021 ⁵¹	16
Imagen 5. Evolución mensual de las tasas de NVM x 1.000 días de VM durante el periodo postpandémico entre el 1 de enero del 2021 y el 30 de junio del 2022.....	17
Imagen 6. Evolución de NVMA.....	17
Imagen 7. Comunicación informada bidireccional entre el intestino, el tracto urinario y el tracto genital. Fuente: Mestrovic. T., et al. 2020 ⁵²	20
Imagen 8. Evolución de la tasa con BMR.....	24
Imagen 9. Meta-análisis sobre la efectividad de la DDS. Fuente: Sánchez-Ramírez 2015 ²⁸	32
Imagen 10. Resumen del impacto de la DDS sobre las infecciones respiratorias, las bacteriemias y la mortalidad en enfermos con ventilación mecánica. Fuente: Tejerina y De la Cal 2023 ³³	40
Imagen 11. Evolución de la ratio de densidades de incidentes (NAVVM, BRM, ITU-SU-BRC) según el régimen DDS durante los tres años de estudio.....	77

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Diagrama de Caja. Probabilidad de IN.	90
Figura 2. Curva de Supervivencia.	92

ABREVIATURAS

UCI o UMI: Unidad de Cuidados Intensivos

TRRC: Terapia de Reemplazo Renal Continua

NAV-NAVM: Neumonía Asociada a Ventilación Mecánica

ITU: Infección del Tracto Urinario

BMR: Bacterias Multirresistentes

DDS: Descontaminación Digestiva Selectiva

TDE: Técnica de Depuración Extrarrenal

ITU-SU: Infección Urinaria relacionada con Sondaje Uretral

IRA: Insuficiencia Renal Aguda

KDIGO: Kidney Disease: Improving Global Outcomes

SCr: Niveles de Creatinina

RIFLE: Risk (riesgo); Injury (daño); Failure (fracaso); Loss (pérdida); End-stage kidney disease (enfermedad renal terminal)

AKIN: Acute Kidney Injury

HDVVC: Hemodiálisis Veno-Venosa Continua

HDFVVC: Hemodiafiltración Veno-Venosa Continua

HFVVC: Hemofiltración Veno-Venosa Continua

SCUF: Ultrafiltración Lenta Continua

GRADE: Sistema Grading of Recommendations Assessment, Development, and Assessment

ERT: Enfermedad Renal Terminal

ECV: Enfermedad Cardiovascular

HD: Hemodiálisis

TRR: Terapia de Reemplazo Renal

BS: Bacteriemia Secundaria

CD: Clostridium difficile

HABSI: Infecciones del Torrente Sanguíneo Asociados a Hemodiálisis

HbA1c: Hemoglobina glucosilada

EPINE: Estudio de Prevalencia de las Infecciones Nosocomiales en España

HDAP: Neumonía Asociada a Hemodiálisis

SARM o MRSA: *Staphylococcus Aureus* Resistente a Meticilina

PSI: Pneumonia Severity Index

MDR: Multirresistente

OR: Odds Ratio

CVC: Catéter Venoso Central

HCAP: Neumonía Asociada a la Asistencia Sanitaria

PRM: Polimialgia reumática

HBsAg: Antígeno de superficie del virus de la hepatitis B

VHB: Virus de Hepatitis B

VHC: Virus de Hepatitis C

ITR: Infecciones del Tracto Respiratorio

PEW: Síndrome de Desgaste Proteico Energético

TRRC: Terapia de Reemplazo Renal Continuo

APACHEII: Evaluación de Fisiología Aguda y Salud Crónica

CCI: Índice de Comorbilidad de Charlson

RAM: Resistencia a los Antimicrobianos

CDC: Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades

VM: Ventilación Mecánica

ENVIN: Estudio Nacional de Vigilancia de la Infección Nosocomial

HELICS: Hospitals in Europe Link for Infection Control through Surveillance

IRAS: Infecciones Relacionadas con la Asistencia Sanitaria

BP: Bacteriemia Primaria

SU: Sonda urinaria

DOS o SOD: Descontaminación Orofaríngea Selectiva

NZ: Neumonía Zero

SEMICYUC: Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias

RZ: Resistencia Zero

BLEE o ESBL: Betalactamasas de Espectro Extendido

BZ: Bacteriemia Zero

CCAA: Comunidad Autónoma

RR: Riesgo Relativo

EPIC: Investigación Prospectiva Europea de Cáncer y Nutrición

DDS: Descontaminación Digestiva Selectiva

ARR: Riesgo Relativo Ajustado
IC: Intervalo de Confianza
VRE: Enterococcus Resistente a Vancomicina
ECA: Enzima Convertidora de Angiotensina
BGN: Bacilo Gram Negativo
IN: Infecciones Nosocomiales
IQR: Rango Intercuartílico
DE: Desviación Estándar
BGNMR: Bacterias Gram Negativas Multirresistentes
CPN: Coeficiente de Probabilidad Negativo
KPC: Klebsiella Pneumoniae Carbapenemasa
BRC o CRB: Bacteriemia Relacionada con Catéter
MR: Multirresistente
INFECTRRC: Infección en terapia de depuración extrarrenal continua
TAC: Tomografía axial computarizada
TRI: Tracto Respiratorio Inferior
PCR: Reacción cadena de la polimerasa
SCN: Staphylococcus coagulasa negativo
SDRA: Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo
SNG: Sonda Nasogástrica
NE: Nutrición Enteral
IMC: Índice de Masa Corporal
HTA: Hipertensión
VIH: Virus de la Inmunodeficiencia Humana
ICC: Comorbilidad Insuficiencia Cardíaca
SOFA: Sepsis related Organ Failure Assessment
EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
ARAI: Bloqueantes de los receptores de la angiotensina II
FRA: Fracaso Renal Agudo
FRAUMI: Fracaso Renal Agudo UMI
FRANo: Fracaso Renal Agudo No Oligúrico
FR_olig: Fracaso Renal Agudo Oligúrico

BIC: Criterio de Información Bayesiano

FMO: Fallo Multiorgánico

IECA: Inhibidor de la Enzima Angiotensina Convertasa

E.VASCPERIF: Enfermedad Vascular Periférica

ERC: Enfermedad Renal Crónica

NHA: Neumonía Adquirida en el Hospital

SOFA: Evaluación Secuencial de Falla Orgánica.

1. INTRODUCCIÓN

Las técnicas continuas de depuración extrarrenal son una técnica habitual en UCI, con una incidencia del 8-10% de los pacientes críticos¹, siendo su principal indicación el fracaso renal agudo². Se estima que el 20% de los pacientes críticos con fracaso renal precisarán de diálisis en su primera semana de ingreso³. Existen varias modalidades descritas, siendo la más utilizada en UCI las técnicas de reemplazo renal continuo (TRRC). Sin embargo, al igual que cualquier técnica invasiva, se ha demostrado que esta terapia es un factor de riesgo para el desarrollo de infecciones nosocomiales^{4,5}, destacando bacteriemias primaria y secundaria, neumonía asociada a ventilación mecánica (NAVIM) y las infecciones del tracto urinario (ITU).

Adicionalmente, la TRRC ha sido señalada como un factor que contribuye a la inmunosupresión adquirida en UCI, lo cual incrementa aún más el riesgo de infecciones nosocomiales. La literatura sugiere que la inmunosupresión inducida por la TRRC puede deberse a múltiples factores, incluyendo la pérdida de nutrientes y elementos inmunológicos esenciales durante la filtración, así como la inflamación sistémica resultante del contacto prolongado con superficies extracorpóreas⁶. Esta inmunosupresión puede predisponer a los pacientes a infecciones secundarias graves, complicando aún más su estado crítico.

A su vez, el fracaso renal per se ha demostrado ser un factor de riesgo para el desarrollo de infecciones, aumento de estancia en UCI e incremento de la mortalidad a corto y largo plazo⁷⁻¹⁰. Pacientes con insuficiencia renal crónica y aquellos sometidos a hemodiálisis tienen una mayor propensión a desarrollar infecciones debido a la disfunción inmunológica asociada. Se han identificado diversas disfunciones inmunitarias en pacientes con enfermedad renal terminal, incluyendo una disminución en la actividad fagocítica de los neutrófilos¹¹ y en la actividad antimicrobiana en pacientes urémicos¹².

Dentro de estas infecciones, las producidas por bacterias multirresistentes (BMR) son un grave problema de salud a nivel global¹³. Su incidencia está en aumento, y son responsables de infecciones que incrementan la mortalidad¹⁴. Se ha determinado la prevalencia creciente de patógenos multirresistentes en pacientes en hemodiálisis, destacando la necesidad de medidas preventivas efectivas para controlar la propagación de estos organismos^{15,16}. Estos estudios enfatizan la importancia de una vigilancia constante y la implementación de estrategias de control de infecciones en unidades de diálisis y cuidados intensivos^{11,15-18}.

Otros estudios han demostrado que pacientes en hemodiálisis presentan un riesgo significativamente mayor de infecciones nosocomiales debido a la inmunosupresión asociada con la uremia y el tratamiento de diálisis. Se ha encontrado una alta prevalencia de infección por el virus de la hepatitis C en pacientes sometidos a hemodiálisis, resaltando la vulnerabilidad de esta población¹⁵. Así mismo, se ha identificado que la higiene del paciente y otros factores como la manipulación del acceso vascular aumentan el riesgo de infecciones en estos sujetos¹⁹.

Además, en pacientes con neumonía asociada a hemodiálisis, se mostró que la infección con patógenos multirresistentes era común, lo cual complica aún más el tratamiento y pronóstico de estos pacientes²⁰. Así mismo, se encontró una incidencia elevada de infecciones del torrente sanguíneo en cohortes de pacientes en hemodiálisis, subrayando la necesidad de estrategias efectivas de prevención^{21,22-24}, así como el grupo de Manhua Zuo et al, que mostró que la neumonía nosocomial era una complicación frecuente de los pacientes con TRRC y que asociaba una alta mortalidad²⁵.

Por tanto, son necesarias estrategias y medidas preventivas para disminuir lo máximo posible el riesgo de adquirir estas infecciones. Una de estas estrategias, definida como altamente recomendable en los protocolos nacionales (PROYECTOS ZERO) es la descontaminación digestiva selectiva. La DDS es una medida profiláctica que ayuda a reducir la incidencia de estos gérmenes, y por tanto de las infecciones causadas por ellos. Combina el uso de antibióticos tópicos no absorbibles que son aplicados en la orofaringe (generalmente tobramicina o gentamicina, colistina y nistatina), y por vía enteral llegan al tubo digestivo, en combinación con la utilización de antibióticos intravenosos, normalmente cefalosporinas de segunda o tercera generación (cefotaxima en nuestra Unidad) o una quinolona de tercera generación en caso de alérgicos a betalactámicos²⁶.

La DDS tiene como objetivo principal erradicar la colonización del tracto digestivo por bacterias patógenas potenciales, reduciendo así la carga bacteriana y la probabilidad de infecciones sistémicas. Esta combinación de tratamientos permite una cobertura antibiótica amplia y efectiva contra una variedad de patógenos gramnegativos y grampositivos, así como contra hongos²⁶. La DDS actúa no solo previniendo infecciones nosocomiales, sino también limitando la propagación de bacterias multirresistentes en el entorno hospitalario. Estudios han demostrado que su aplicación puede resultar en una reducción significativa de las tasas de colonización e infección por estos organismos resistentes^{26,27,28,31}. En unidades de cuidados intensivos, donde la prevalencia de patógenos multirresistentes es alta, la DDS se ha mostrado eficaz en mantener un ambiente más

seguro y reducir las complicaciones infecciosas. Ha sido aplicada durante largos periodos en unidades de cuidados intensivos con alta endemicidad de resistencia bacteriana. En un estudio llevado a cabo en un UCI con alta prevalencia de bacterias multirresistentes, mostró ser efectiva para reducir la colonización e infección por estos patógenos, contribuyendo a mejorar los resultados clínicos y a mantener un ambiente hospitalario más seguro²⁶.

Son muchas las investigaciones y metaanálisis^{13, 26-28}, que se han realizado y que apuntan a la eficacia de la DDS para reducir las infecciones nosocomiales y los gérmenes que las causan; pero son escasos los estudios que la han aplicado en pacientes con TRRC, en tal sentido, es imperioso aplicarla y evaluar si produce los mismos efectos^{25,21,29,30}.

Además, la aplicación de esta medida ha disminuido de una manera notable la incidencia de colonizaciones, y por ende de infecciones nosocomiales, entre ellas las causadas por este grupo de bacterias^{26,27,31}. Ha demostrado reducir globalmente la mortalidad, como concluyó un largo metaanálisis de 42 ensayos clínicos publicado en 2005, que englobaba estudios que utilizaban un régimen de DDS completo, esto es asociando terapia intravenosa y enteral²⁷. Los resultados de estos estudios sugieren que la DDS puede ser una intervención eficaz y segura en la gestión de infecciones nosocomiales en pacientes críticos, mejorando los resultados clínicos y reduciendo la mortalidad asociada^{13,27,32}. Sin embargo, en virtud de las incongruencias encontradas en los resultados de los metaanálisis recientes^{13,33,34} en relación a la mortalidad a largo plazo y la resistencia a los antimicrobianos, se hace imperioso proponer más evidencias sólidas que lo confirmen.

Por tanto, es imprescindible buscar formas de prevenir la importante tasa de sobreinfecciones bacterianas en estos pacientes, y analizar si la DDS pudiera contribuir a este efecto. En la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Dr. Negrín de Las Palmas de Gran Canaria, la DDS lleva implantada más de 10 años, y se aplica a aquellos pacientes en los que se prevea intubación orotraqueal >48 horas, así como en pacientes con disminución del nivel de conciencia, quemados, neutropénicos y aquellos con colonización previa por un BMR²⁶.

La DDS ha sido reconocida recientemente en revisiones contemporáneas como una medida crucial para el control de infecciones nosocomiales en entornos de cuidados críticos. Su implementación no solo contribuye a la reducción de infecciones bacterianas, sino también a la disminución de la incidencia de infecciones fúngicas, lo que refuerza su utilidad en el manejo integral de infecciones en UCI^{31,33,35-37}.

Existe poca literatura publicada en cuanto al efecto que tiene esta medida preventiva en la disminución de la tasa de infecciones nosocomiales en pacientes expuestos a factores de riesgo específicos, y más concretamente, la TRRC. En ese sentido, apremia indagar sobre el efecto que produce la DDS en pacientes con aplicación de TRRC y estudiar si la DDS puede disminuir las incidencias de infección por gérmenes nosocomiales en este tipo de pacientes.

Los elementos teóricos en que se adscribe la investigación y que se presentan a continuación son la insuficiencia renal aguda; terapia renal sustitutiva o técnicas de reemplazo renal continuo (TRRC-TDE); colonización/infección y sus tipos (nosocomiales: bacteriemia, NAVM, ITU-SU y por BMR en España e internacionalmente); factores de riesgo para el desarrollo de infecciones nosocomiales en pacientes con TRRC; Descontaminación Digestiva Selectiva y sus implicaciones.

1.1. La Insuficiencia Renal Aguda (IRA)

La insuficiencia renal aguda (IRA) en pacientes críticos es muy frecuente y requiere terapia renal sustitutiva continua (TRRC) en muchos pacientes. Durante los últimos 15 años, varios estudios han considerado cuestiones importantes respecto al uso de la TRRC en la insuficiencia renal aguda (como el momento de inicio de la terapia, la dosis de diálisis, los tipos de catéter, la elección de la técnica y la anticoagulación), en particular la el tipo de Técnica de Depuración Extrarrenal (TDE).

Para definir y clasificar la IRA se han utilizado los criterios de KDIGO del 2023. IRA se define en función del aumento de la creatinina sérica en el tiempo o del volumen de diuresis. Se considera IRA al aumento de la creatinina sérica (SCr) $\geq 26,5 \mu\text{mol/l}$ dentro de 48 horas, o un aumento de la SCr $\geq 1,5$ veces el valor inicial, o un volumen de orina inferior a $0,5 \text{ ml/kg/h}$ durante 6 horas. Mantiene tres niveles de gravedad. Un concepto relevante es que recupera el concepto de síndrome, recomendando determinar la causa. A continuación, se muestra la clasificación dada por RIFLE, AKIN y KDIGO³⁰ (ver Imagen 1).

CLASIFICACIÓN RIFLE				
Categoría RIFLE		Criterios creatinina/FG		Criterios Diuresis
Inglés	Español			
Risk	Riesgo	↑ Cre x 1,5	↓ FG>25%	<0,5 ml/kg/h x 6 hs
Injury	Lesión	↑ Cre x 2	↓ FG>50%	<0,5 ml/kg/h x 12 hs
Failure	Fallo	↑ Cre x 3	↓ FG>75%	<0,3 ml/kg/h x 24 hs
Loss	Perdida prolongada FR	Cre > 4 + ↑agudo>0,5		Anuria x 12 hs
ESRD	Perdida irreversible FR	Perdida FR > 4 semanas		
		Fin irreversible FR (> 3 meses)		

CLASIFICACIÓN AKIN		
Estadio	Incremento de Crs ^b	Diuresis
1	Crs x 1,5 o Δ Crs ≥ 0,3 mg/dL	< 0,5 ml/kg/h durante 6 horas
2	Crs x 2	< 0,5 ml/kg/h durante 12 horas
3	Crs x 3 ó Crs ≥ 4 mg/dL con aumento ≥ 0,5 mg/dL o paciente con TSR	< 0,3 ml/kg/h durante 24 horas
		o anuria más de 12 horas

CLASIFICACIÓN KDIGO		
Estadio	Creatinina sérica ^c	Diuresis
1	1,5-1,9 veces la basal ^a , o Δ Crs ^b ≥ 0,3 mg/dL	< 0,5 ml/kg/h durante 6-12 horas
2	2,0-2,9 veces la basal	< 0,5 ml/kg/h durante ≥12 horas
3	≥ 3,0 veces la basal, o Aumento de la Crs ≥ 4,0 mg/dl, o Inicio de TSR, o enfermos < 18 años, ↓ FG-e ^d a < 35 ml/min/1,73 m ²	< 0,3 ml/kg/h durante ≥24 horas, o Anuria durante ≥ 12 horas

Imagen 1. Insuficiencia Renal Aguda. Fuente: Gainza, 2024³⁰.

En unidades de cuidados intensivos, la causa suele ser multifactorial y se relaciona con fallo multiorgánico. En conjunto, más de la mitad de los casos se deben a IRA prerrenal, un 40% a IRA renal o parenquimatosa y un 5% a IRA postrenal. La IRA adquirida en la comunidad se debe en un 70% a causas prerrenales y en un 17% a obstructivas. La mortalidad es muy variable: oscila desde el 15% en la IRA de la comunidad a más del 50% de los que precisan tratamiento sustitutivo en UCI. Si el paciente sobrevive, casi siempre recuperará total o parcialmente la función renal. Sin embargo, un porcentaje de IRA severa (10-20%) continuará precisando tratamiento sustitutivo renal al alta. De ellos, alguno recuperará función para abandonar la diálisis, aunque de entre estos sea frecuente que progresen con el tiempo a insuficiencia renal crónica terminal (estadio 5).

En un estudio transversal multinacional sobre la epidemiología de la IRA en pacientes de la UCI utilizando los criterios KDIGO completos, un total de 1032 pacientes en UCI de 1802 [57,3%; IC: 95% (55,0-59,6)] presentaron IRA. El aumento de la gravedad de la IRA se asoció con la mortalidad hospitalaria cuando se ajustó por otras variables. Razón de probabilidades de estadio

1 = 1,679 (IC 95%: 0,890-3,169; p = 0,109), estadio 2 = 2,945 (IC del 95% 1,382-6,276; p = 0,005) y estadio 3 = 6,884 (IC del 95% 3,876-12,228; p < 0,001). Las tasas ajustadas al riesgo de IRA y mortalidad fueron similares en todo el mundo. Los pacientes que desarrollaron IRA tuvieron una peor función renal al momento del alta hospitalaria, con una tasa de filtración glomerular estimada menor a 60 mL/min/1,73 m en el 47,7 % (IC 95 %: 43,6-51,7) frente al 14,8 % (IC 95 %: 11,9-18,2) de los que no presentaron IRA, p < 0,001. Encontraron que la IRA se presentó en más de la mitad de los pacientes de UCI. El aumento de la gravedad de la IRA se asoció con un aumento de la mortalidad. Los riesgos ajustados de IRA y mortalidad fueron similares en los diferentes continentes y regiones³.

Los pacientes con IRA que reciben tratamiento de reemplazo renal siguen teniendo una tasa de mortalidad del 50-60%. De los pacientes supervivientes, el 5-20% siguen dependiendo de la diálisis al alta hospitalaria³⁰.

1.1.1. Etiología de la IRA³⁰

Las causas de la IRA se han determinado en tres tipos:

- IRA Prerenal (baja perfusión renal)
 - 1) *Deshidratación y/o hipovolemia* (diarrea, vómitos, sudoración, líquidos en el tercio espacio, hemorragia aguda, quemaduras (fuga capilar) y pérdidas urinarias;
 - 2) *Bajo gasto cardíaco* (isquemia, miocarditis, valvulopatía, taponamiento-derrame severo)
 - 3) *Síndrome hepatorenal* (Tipo I más severo y rápido, Tipo II menos severo)
 - 4) *Disminución de resistencias periféricas y alteración hemodinámica renal.*
- IRA Renal o Parenquimatosa
 - 1) *Tubulointersticial*: a) NTA (Necrosis tubular aguda) isquémica, sepsis, contrastes yodados en radiología; b) Tóxicos exógenos: antimicrobianos (aminoglucósidos, anfotericina B, Foscarnet, aciclovir; Inhibidores de calcineurina; sales de litio, triple Whammy (antiinflamatorios NE, diuréticos y bloqueantes del SRA); bifosfonatos, intoxicaciones; c) Tóxicos Endógenos: Pigmentos (mioglobina, hemoglobina); uratos, cadenas ligeras de Inmunoglobulina e hipercalcemia; d) Nefritis intersticial inmunoalérgica: fármacos o autoinmune.

- 2) *Glomerular*: a) Glomerulonefritis (post infecciosa, extra capilar I, II, III); b) Vasculitis de pequeño vaso; c) Brote de hematuria macroscópica y d) Síndrome Nefrótico que cursa con IRA.
- 3) *Vascular*: microangiopatías, enfermedad ateroembólica, embolismo arterial y trombosis venosa renal, vasculitis de mediano y vaso grande, disección de aorta y traumatismo, enfermedad del colágeno y lupus.
- IRA Obstructiva (Postrenal): a) Estenosis uretral, b) Neoplasia vesical-neoplasia uretral bilateral, c) Fibrosis retroperitoneal y d) Litiasis bilateral.

Los parámetros para determinar la funcionalidad de la IRA se recogen en la imagen 2.

Insuficiencia Renal Aguda:	Funcional=prerenal	Establecida=parenquimatoso
Sodio en orina [UNa]	<12 meq/L	>20 meq/L
Relación Na/K en orina	K>Na	Na>K
Osmolaridad en orina [Uosm]	>450-500 mOsm/kg	<350 mOsm/kg
EFNa (%)	<1%	>1%
NUU/NUS (o urea)	>8	<3
[Ucre/Scrc]	>40	<20
IFR (%)	<1%	>1%
Cilindros	Hialinos	Pigmentados Celulares

Nota: U: orina; S: suero; NUU: nitrógeno ureico urinario; NUS: nitrógeno ureico sérico; cre: creatinina; IFR: índice de fallo renal.

Imagen 2. Parámetros de funcionalidad de la IRA³⁰.

1.1.2. Terapia Renal Sustitutiva

La diálisis se introdujo como una terapia potencial para la enfermedad renal en 1924 por Georg Haas. Desde entonces, ha habido muchos avances en este campo. Las Terapias de Reemplazo Renal Continuo (TRRC) engloban un conjunto de técnicas de depuración extracorpórea que permiten sustituir la función renal en el paciente crítico. Estas técnicas están indicadas en pacientes con Insuficiencia Renal Aguda (IRA) hemodinámicamente inestables, como normal general. Las ventajas de estas terapias se basan en su naturaleza continua, ya que sustituyen la función renal durante las 24 horas del día. Para ello, se emplean flujos sanguíneos

más bajos, obteniendo aclaramientos de solutos más lentos y por tanto más fisiológicos y las tasas de ultrafiltración son más reducidas, lo que permite una mejor tolerancia por parte del paciente.

Las TRRC engloban distintas modalidades de tratamiento y en cada una de ellas acontecen diferentes mecanismos físicos³⁰:

- a) Hemodiálisis Veno-Venosa Continua (HDVVC): Transporte difusivo.
- b) Hemodiafiltración Veno-Venosa Continua (HDFVVC): Transporte convectivo y difusivo.
- c) Hemofiltración Veno-Venosa Continua (HFVVC): Transporte convectivo.
- d) Ultrafiltración Lenta Continua (SCUF): Transporte convectivo.

Por tanto, en función de los requerimientos del paciente se prescribirá la terapia más adecuada a su situación (HDVVC, HDFVVC, HFVVC, SCUF).

A pesar de que no hay evidencia en la literatura que respalde la superioridad de una terapia sobre otra, existen recomendaciones para el uso de TRRC en cuidados intensivos pediátricos y de adultos. Una de las más importantes fue desarrollada, con el sistema Grading of Recommendations Assessment, Development, and Assessment (GRADE), por un grupo de expertos de la Sociedad francesa de Anestesia y Cuidados Intensivos, el Grupo Francés de Cuidados Intensivos y Emergencias Pediátricas y la Sociedad Francesa de Diálisis. Las recomendaciones abarcan 4 campos: criterios de inicio de TRRC, aspectos técnicos (vías de acceso, membranas, anticoagulación, agua de ósmosis inversa), aspectos prácticos (elección del método, diálisis peritoneal, dosis de diálisis, ajustes) y seguridad (procedimientos y formación, manejo de catéteres de diálisis, montaje de circuitos extracorpóreos)⁶. Bellomo et al. 2012³. muestran que a los pacientes de UCI que padecen IRA se les trata en un 80% de los casos con TDC, en un 17% con HDI y tan solo en un 3% con DP.

Profundos desafíos de atención médica enfrentan a las sociedades con un aumento en la prevalencia de la enfermedad renal crónica (ESRD), que es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en todo el mundo³⁸. Se ha estimado que la prevalencia global de pacientes sometidos a la hemodiálisis de mantenimiento (HD) aumentó 1,7 veces, de 165 pacientes por millón de habitantes en 1990 a 284 pacientes por millón en 2010³⁸. Además, la prevalencia global de ERT y el uso de terapia de reemplazo renal (TRR) se ha proyectado a más del doble para la próxima década³⁹⁻⁴¹. Las enfermedades crónicas, como la ERT, limitan las actividades diarias y afectan la salud, la calidad de vida de los pacientes. Las enfermedades cardiovasculares (ECV) y las infecciones son las principales causas de muerte entre estos pacientes, que en conjunto representan hasta el 70% de todos muertes¹¹.

Con el objetivo de evaluar las características de los pacientes y los factores de riesgo asociados con las infecciones nosocomiales entre pacientes con ERT que reciben hemodiálisis, Abassi et al. (2020)²² realizaron una búsqueda sistemática de literatura para identificar estudios elegibles publicados hasta diciembre de 2018. Se utilizaron cinco bases de datos: PubMed, EBSCOhost, Google Scholar, ScienceDirect y Scopus. (ver tabla 1).

Tabla 1. Factores de riesgo, infecciones y tasas de infecciones.

Autores	Tipo de infecciones estudiadas	Tipo de microorganismos	Factores de riesgo	Porcentajes de infecciones nosocomiales	Tasas de infección por tipo de acceso vascular
D'Agata, E., et al 2000	Neumonía, infecciones primarias del torrente sanguíneo (BSI), infecciones del tracto urinario (ITU) y diarrea causada por <i>Clostridium difficile</i> (CD)	Enterococcus spp 6 (13%), <i>Candida</i> spp 8 (17%), <i>Enterobacter</i> spp 6 (13%), <i>Pseudomonas aeruginosa</i> 5 (10%), <i>Staphylococcus aureus</i> 3 (6%), <i>Escherichia coli</i> 3 (6%), <i>Coagulasa- estafilococos</i> negativos 1 (2%)	No hubo diferencias en las características demográficas de los pacientes, la presencia de diabetes mellitus o un estado inmunocomprometido en ambos grupos. (Valor P superior a 0,05)	Total 47 (100%) -- Infección del tracto urinario 22 (47%), Infección del tracto urinario 22 (47%), Neumonía 9 (19%), Diarrea por <i>Clostridium difficile</i> 3 (6%)	De las 13 BSI entre pacientes en hemodiálisis crónica, 1 BSI se asoció con una infección de fístula arteriovenosa y 4 BSI se asociaron con infecciones temporales del catéter central.
Matías Gnass et al. 2014	Infecciones del torrente sanguíneo asociadas a hemodiálisis (HABSI)	En total se aislaron 14 microorganismos, 9 (64%) fueron cocos grampositivos con predominio de 8 infecciones estafilocócicas (57%). Dentro de este grupo de estafilococos, <i>Staphylococcus aureus</i> fue el principal microorganismo aislado (63%). <i>Candida</i> spp 3 (21%).	Se detectó una correlación positiva entre HABSI y la duración de la estancia hospitalaria ($r = 0,82$; IC 95%: 0,79-0,83, $P < 0,05$), número de sesiones de hemodiálisis ($r = 0,56$; IC 95%: 0,52-0,61, $P < 0,05$), para pacientes con diabetes, entre HABSI y el nivel de HbA1c ($r = 0,49$; IC del 95 %: 0,42-0,55, $p < 0,05$). El riesgo de un evento asociado a la hemodiálisis aumentó significativamente con niveles de HbA1c superiores al 7 % (OR, 3,62; IC del 95 %: 1,15-11,4, $P < 0,05$).	HABSI 14 (100%)	1) Fístulas, 0,9 por 1.000 sesiones de hemodiálisis y 0,33 por 1.000 días-paciente de hospitalización 2) Injertos, 13,51 por 1.000 sesiones de hemodiálisis y 5,28 por 1.000 días-paciente de hospitalización 3) Catéteres tunelizados, 2,39 por 1.000 sesiones de hemodiálisis y 0,79 por 1,00 0 días-paciente de hospitalización 4) Catéteres no tunelizados, 5,5 por 1.000 sesiones de hemodiálisis y 1,36 por 1.000 días-paciente de hospitalización
Tang et al. 2016 China	Todas las infecciones nosocomiales	Total 98 (100%) - bacilos Gram negativos - 47 (47,94%), bacilos Gram positivos - 44 (44,9), hongos - 7 (7,14%)	El análisis de regresión logística mostró que los pacientes jóvenes y ancianos con múltiples comorbilidades, larga duración de diálisis, más sitios de catéter (dos o más), baja concentración de hemoglobina, bajos recuentos de glóbulos blancos y larga duración del cateterismo se identificaron como factores de riesgo para infección nosocomial.	Total 110 (100%), incluidos 43 (39%) casos de infección del tracto respiratorio inferior, 23 (20,9%) casos de infección del tracto respiratorio superior, 19 (17,27%) casos de infección relacionada con el catéter, 13 (11,81%) casos de infección del tracto urinario, 4 (3,6%) casos de infección gastrointestinal y 8 (7,27%) casos de infección en otros sistemas orgánicos.	N/A

Song Jae-Uk et al. 2017 Corea del Sur	Neumonía asociada a hemodiálisis (HDAP)	Del total de 105 pacientes con HDAP, los patógenos responsables se determinaron sólo en 53 pacientes (50,4%). El patógeno más común fue <i>S. aureus</i> (17, 16,1%), que consistía en <i>S. aureus</i> sensible a meticilina (7, 6,6%) y MRSA (10, 9,5%), seguido de <i>K. pneumoniae</i> (11, 10,4%) y <i>S. pneumoniae</i> (10, 9,5%).	La puntuación PSI > 147 y la hospitalización reciente se consideraron factores de riesgo predictivos de MDR.	HDAP (100%)	N/A
Taylor et al. 2003 Shirley Paton. Canadá	Infección del torrente sanguíneo (BSI)	La etiología microbiana de estas infecciones fueron estafilococos coagulasa negativos 45%, <i>S. aureus</i> 28,1%, <i>Enterococcus</i> 8,8%, bacilos gramnegativos aerobios 8,6%, otros 8,8%.	La higiene del paciente (OR, 2,4) y la infección contigua en el sitio de acceso (OR, 2,8) están asociadas de forma independiente con la infección del torrente sanguíneo. La infección sanguínea previa (OR, 6,56; P = 0,004), mala higiene del paciente (OR, 3,48; P = 0,001) e infección contigua (OR, 4,36; P = 0,002) Todos se asociaron de forma independiente con la aparición de una infección del torrente sanguíneo.	Infecciones del torrente sanguíneo asociadas a hemodiálisis (HABSI) - 100%	Las tasas de infección específica del acceso por cada 10.000 procedimientos fueron 40,26 para CVC sin globo y 45,26 para CVC con globo, 7,97 para injertos arteriovenosos y 5,02 para fistula arteriovenosa.
Wang et al. 2016 Taiwan	Neumonía asociada a la asistencia sanitaria (HCAP)	Total 48 HCAP en pts HD (100%) - <i>β</i> -estreptococo n(%) 2(4,2) <i>K. pneumoniae</i> n(%) 2(4,2) <i>E. coli</i> n(%) 3(6,3) <i>E. cloacae</i> n(%) 3(6,3) <i>S. marcescens</i> n(%) 2(4,2) Patógenos causantes resistentes al régimen de antibióticos CAP SARM n(%) 5(10,4) <i>P. aeruginosa</i> n(%) 8(16,7) <i>A. baumannii</i> n(%) 2(4,2) <i>S. maltophilia</i> n(%) 1(2,1) Especies de <i>Citrobacter</i> n(%) 2(4,2)	Los factores de riesgo importantes para predecir PRM en los pacientes con HDAP fueron el cuidado de las heridas, la edad avanzada (más de 70 años) y el PSI V.	HDAP (100%)	N/A
Anding et al. 2016 Indonesia	Infección por hepatitis B	virus de la hepatitis B	Duración de la diálisis (p < 0,01; OR: 1,07; IC 95%: 1,03-3,74) y los antecedentes de transfusión previa (p < 0,01; OR: 2,49; IC 95%: 1,29-8,18)	Infección por hepatitis B (100%)	N/A
Hussein et al. 2018 Irak	Infección por hepatitis B y C	Infección por hepatitis B y C	Hubo una relación significativa entre HBsAg y la edad (P < 0,04). La adquisición del VHB estuvo directamente relacionada con la historia de HD (P = 0,005), la vacuna contra la hepatitis B fue un fuerte factor protector (P < 0,001). Infección por VHC y edades relativamente avanzadas mayor duración de la diálisis, trasplante renal, antecedentes de HD y antecedentes de procedimientos quirúrgicos y dentales (P < 0,05) factores de riesgo.	Infección por hepatitis B y C	N/A
Patel et al. 2015 India	Infección por hepatitis B y C	Infección por hepatitis B y C	historial positivo de transfusiones de sangre, el número de transfusiones de sangre, se asociaron fuertemente con la infección por VHB o VHC.	Infección por hepatitis B y C	N/A

Se identificaron inicialmente 1411 artículos, de los cuales 1387 fueron excluidos por títulos/abstracts irrelevantes o duplicados, dejando 24 artículos para la revisión completa. Finalmente, se seleccionaron nueve estudios. En esos estudios se identificaron factores de riesgo como la estancia hospitalaria prolongada, duración extendida en hemodiálisis, uso de múltiples catéteres, edad avanzada, bajo nivel de glóbulos blancos en sangre, historia de transfusión sanguínea y diabetes. Entre los microorganismos comunes se encontraron *Staphylococcus Aureus*, *Klebsiella Pneumoniae* y *Streptococcus Pneumoniae*. Detectaron algunas infecciones comunes como las del torrente sanguíneo asociadas a la hemodiálisis, neumonía asociada a la hemodiálisis e infecciones del tracto urinario (ITU)²².

Entre las conclusiones destacan que los pacientes en hemodiálisis tienen un mayor riesgo de infecciones nosocomiales debido a varios factores de riesgo tanto relacionados con el paciente como con las instalaciones, sin embargo se necesita más investigación para cerrar la brecha de información y desarrollar mejores medidas preventivas y que la gestión de factores de riesgo identificados, como la duración de la hemodiálisis y el control glucémico en pacientes diabéticos, podría mejorar la calidad de vida y reducir la carga económica²².

Se revisaron 9 estudios (que se reportan en la tabla 1) que incluye sólo a personas mayores sometidas a HD. La mayoría de los estudios incluidos en la revisión estudiaron una infección nosocomial en particular, como la infección del torrente sanguíneo asociada a la HD, neumonía adquirida en el hospital, y ciertas infecciones virales^{16,17,18,19,20,42-46}.

Manhua Zuoa et al 2018²⁵ investigaron las características y los factores que contribuyen a la neumonía nosocomial en pacientes que reciben terapia de reemplazo renal continuo (TRRC). Se analizaron retrospectivamente los datos clínicos de 1160 pacientes sometidos a CRRT entre enero de 2008 y diciembre de 2015. De estos, 145 casos (12.5%) fueron incluidos en el grupo de neumonía nosocomial, mientras que 1015 fueron incluidos en el grupo de control. Se utilizó análisis de regresión logística multivariante para identificar los factores de riesgo. El patógeno principal en los casos de neumonía nosocomial fue *Staphylococcus aureus* (58.57%). Los factores de riesgo identificados fueron la edad avanzada (OR 2.209), tiempo inicial de tratamiento prolongado (OR 1.960), enfermedades subyacentes (OR 1.820), trastornos de la consciencia (OR 1.616), fallo orgánico (OR 2.154), puntuación APACHE II alta (OR 1.186), puntuación del índice de comorbilidad de Charlson (CCI) alta (OR 1.278) y entre los factores protectores descubrieron el conteo elevado de glóbulos blancos en suero (OR 0.585), niveles elevados de albúmina (OR 0.673) y niveles elevados de hemoglobina (OR 0.712). Los resultados de este estudio indican que,

al modificar los factores de riesgo, como proporcionar una nutrición adecuada, un tratamiento más temprano de las enfermedades subyacentes y controlar los fracasos orgánicos, se pueden reducir los riesgos asociados con la neumonía²⁵.

Habiendo presentado anteriormente la composición de la DDS, destacando los aminoglucósidos, es fundamental puntualizar que por su farmacocinética no presentan absorción intestinal, por lo que son ideales para actuar a nivel local en el tubo digestivo³⁵. Sin embargo, en pacientes críticos, y especialmente en sépticos, puede existir un compromiso de la mucosa intestinal que facilite la absorción no deseada y producir toxicidad secundaria³¹, especialmente en un contexto de fracaso renal donde está reducida su eliminación. Pocos son los estudios que han estudiado la posibilidad de esta toxicidad en pacientes en los que se está llevando a cabo depuración extrarrenal continua. Möhlmann et al. 2019³⁵ en un estudio observacional retrospectivo que incluyeron pacientes de UCI con tratamiento DDS durante ≥ 7 días e insuficiencia renal se consideraron elegibles para el control de tobramicina. En 23 sujetos se determinaron un total de 43 concentraciones séricas de tobramicina. La mediana de la concentración sérica de tobramicina fue de 0,33 (RIC 0,17–0,49) mg/L, de las cuales 12 (27,9%) muestras tuvieron concentraciones $< 0,2$ mg/L, 30 (69,8%) tuvieron concentraciones de 0,2–1,0 mg/L y 1 (2,3%) tenía una concentración tóxica $> 1,0$ mg/L. En 3 (7,0%) casos se realizó una intervención basada en la concentración sérica de tobramicina. Concluyeron que la mayoría (83,7%) de las muestras tenían concentraciones séricas de tobramicina detectables. Por lo tanto, podría considerarse necesaria la monitorización de las concentraciones séricas de tobramicina en pacientes con TRRC^{35,49}.

Una vez estudiada la relación entre la HD y las infecciones nosocomiales, se pasarán a estudiar cada una de ellas en España e internacionalmente.

1.2. Infecciones Nosocomiales en España

Las infecciones nosocomiales son una complicación frecuente en la asistencia hospitalaria que, a pesar de los avances logrados en las últimas dos décadas en su comprensión y control, siguen representando un notable problema de salud pública a nivel mundial debido a la morbilidad, los costos y la mortalidad que ocasionan. En los Servicios o Unidades de Cuidados Intensivos (UCIs) se diagnostica entre una cuarta y una quinta parte de todas las infecciones nosocomiales del hospital, especialmente aquellas con mayor impacto en la evolución de los pacientes, como las neumonías y las bacteriemias⁴⁷.

Los pacientes ingresados en las UCIs tienen un mayor riesgo de infección nosocomial en comparación con los hospitalizados en otras áreas, ya que en ellos confluyen múltiples factores que incrementan la susceptibilidad a complicaciones infecciosas. En las UCIs, la infección nosocomial más frecuente y con mayor repercusión tanto en la evolución de los pacientes como en los costos económicos es la neumonía²⁶.

Tipos de infección adquiridas en UCI

Antes de ahondar en esta clasificación, es importante definir algunos conceptos:

- *Infección adquirida en UCI*: Aquella que ocurre transcurridas 48 horas de estancia en UCI.
- *Episodio de segunda infección*: para establecerlo se precisa la combinación de nuevos signos y síntomas, y la evidencia radiográfica (en el caso de neumonía), y otros test diagnósticos.
- *Infección asociada a dispositivo*: para establecer la relación es preciso que el paciente haya portado un dispositivo (tubo o cánula traqueal, catéter vascular o sonda uretral) dentro del período de 48 antes del inicio de la infección (incluso si se usó de forma intermitente)⁴⁸.

Vamos a diferenciar los tipos de infección que se pueden dar en las unidades de cuidados intensivos. Existen 3: La infección endógena primaria es la más frecuente (55%) y se produce de manera precoz en menos de una semana desde la admisión en la UCI, ya que el paciente es portador previo del germen, estando presente en la flora en el momento del ingreso. La infección endógena secundaria tiene una incidencia menor (30%), no está presente en la flora al momento del ingreso y se produce por microbiota adquirida durante la estancia en la UCI^{26, 17}. Las infecciones exógenas, en cambio, son menos comunes (15%) y son debida a microorganismos potencialmente patógenos sin colonización previa en el tracto digestivo y se suelen producir durante la estancia en la UCI, donde el paciente está recibiendo otros tratamientos ^{17,28}.

TABLA 2. Tres tipos diferentes de infección adquirida en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) por los 15 microorganismos potencialmente patógenos (MPP)³

Tipo de infección	MPP	Portador	Tiempo	Incidencia
Primaria endógena	Normal/anormal	Presente en la flora en el momento del ingreso	< 1 semana	55%
Secundaria endógena	Anormal	No presente en la flora en el momento del ingreso pero la adquiere posteriormente	> 1 semana	30%
Exógena	Anormal	No es portador en ningún momento	En cualquier momento del ingreso en UCI	15%

Imagen 3. *Tres tipos diferentes de infección adquirida en la UCI por los 15 microorganismos potencialmente patógenos (MPP). Fuente: Taylor, et al., 2007¹⁷.*

Datos de los últimos informes EPINE⁴⁸ y ENVIN HELICS⁵⁰

Según los resultados de EPINE 2022, la prevalencia de infecciones nosocomiales ha ido descendiendo desde el 9,9% en 1990 hasta el 8,1% en 2005. Sin embargo, la prevalencia en España se halla situada alrededor del 8%, aceptable en el ámbito de los estudios de prevalencia realizados en los hospitales europeos⁴⁸. El estudio muestra que, de un total de 57456 pacientes estudiados, sólo 1607 (2,8%) participantes eran de Canarias y la prevalencia de pacientes con alguna infección relacionada con el ámbito sanitario (IRAs) fue de 210 (13.07%). De ellos, sólo 191 (1.89%) fueron adquiridas en el propio centro. En relación con el lugar del centro hospitalario donde existe prevalencia de infecciones, las unidades de cuidados intensivos, ocupó el quinto lugar, con un total de 606 (22%) pacientes que adquirieron alguna IRAs⁵⁰.

Según informe ENVIN-Helics 2023⁵⁰ (pacientes ingresados en las UCI nacionales durante el periodo del 1 de abril al 30 de junio de 2023), ha disminuido la estancia en UCI a 7,38±9,4 días (mediana de 4 días) así como la mortalidad bruta en UCI que ha descendido a 9,63% con una correlación entre la gravedad medida en APACHE II y mortalidad similar a la de 2019. En 2023 se han analizado 223 UCI de 184 hospitales aportando datos de 27.558 pacientes. Los indicadores de las infecciones continúan mejorando, aunque permanecen todavía algo más elevados que en 2019.

Los pacientes que adquieren una o más infecciones durante la estancia en UCI han disminuido a 5,62 pacientes por cada 100 ingresados, un 31% superior respecto a 2019 (4,3 pacientes por cada 100 ingresados). Con respecto a las tasas generales de infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria (IRAS) en UCI por 100 pacientes ingresados ha descendido un 19,5% en 2023 respecto al año previo, pasando de 9,76 IRAS por 100 pacientes ingresados en 2022 a 7,85 en 2023. *La neumonía asociada a ventilación mecánica (NAVIM) es la infección más*

prevalente (36,15%), seguida de infección del tracto urinario asociado a sonda uretral (ITU-SU) 29,59% y bacteriemia primaria (BP) 21,18%.

1.2.1. NAVM en España

En la sección de material y métodos se profundizará en los criterios diagnósticos utilizados. La evaluación clínica incluye a todos los pacientes bajo asistencia respiratoria mecánica por más de 48 horas que comienzan con fiebre, leucocitosis, aumento de las secreciones y deterioro de la gasometría, manifestado como el aumento en el requerimiento de PEEP (presión espiratoria final positiva) o FIO₂ (Fracción inspirada de oxígeno). Este dato se considera clave para la nueva definición epidemiológica de los Centros de Control y Prevención de Enfermedades de EE.UU. Estudios complementarios como radiografía de tórax y, eventualmente, tomografía axial computarizada (TAC) son esenciales para determinar la presencia de nuevo infiltrado pulmonar.

Cuando una neumonía nosocomial aparece en la UCI, suele estar asociada al uso de la ventilación mecánica (VM). De hecho, los pacientes intubados y sometidos a VM tienen entre 6 y 24 veces más riesgo de desarrollar una neumonía nosocomial en comparación con aquellos que no requieren invasión de la vía aérea, esto lo corrobora los resultados del informe ENVIN- Helics 2023⁴⁹, donde la neumonía es la más prevalente.

Se han publicado guías de práctica clínica de sociedades científicas estadounidenses en 2014, europeo-latinoamericanas en 2017, francesas en 2017, argentinas en 2018 y chinas en 2019 sobre las medidas para la prevención de NAVM. Se puede observar que las guías europeas 2017 es la única que no recomienda la higiene bucal clorhexidina por posible riesgo de mortalidad, sin embargo, todas las demás, las mantienen en diferentes posiciones. Con relación a recomendar DDS, todas las guías excepto la argentina la proponen y la europea propone también la DOS (Imagen 4)⁵¹.

Tabla 1 Recomendaciones de diferentes guías de práctica clínica (GPC) posteriores al proyecto Neumonía Zero (NZ) sobre las medidas para la prevención de neumonía asociada a ventilación mecánica propuestas por NZ

	Guías americanas 2014 ⁷	Guías europeas 2017 ⁸	Guías francesas 2017 ⁸	Guías argentinas 2018 ⁹	Guías chinas 2019 ¹⁰
Formación manipulación vía aérea	Sí	No revisado	No revisado	Sí	Sí
Higiene manos manipular vía aérea	Sí	No revisado	No revisado	Sí	Sí
Control presión del neumotaponamiento por encima de 20 cm H ₂ O	III específica control continuo	No revisado	Sí	III	IA
Higiene bucal clorhexidina	II	No pueden hacer recomendación por el posible riesgo de mortalidad	Sí	II pero controvertido	IIA
Evitar posición decúbito supino	III	No revisado	Sí	III	IIA
Disminuir intubación y/o su duración	I	No revisado	NVMI Mínima sedoanalgesia No hacer	I	IA
Evitar cambios de tubuladuras humidificadores y tubos traqueales	I No porque cambio no disminuye NVM	No revisado		I	IIA-cambio tubuladuras por semana
DDS o DOS	I	DOS mejor que DDS	DDS	No propuesto	IIB
Aspiración continua secreciones subglóticas	II pero no específica continua.	No revisado	Cada 6-8 h	II	IA pero no específica continua
Antibióticos en comatosos	No revisado	No revisado	No revisado	No propuesto	No revisado

DDS: descontaminación digestiva selectiva; DOS: descontaminación orofaríngea selectiva.

Imagen 4. Recomendaciones de diferentes guías de práctica clínica (GPC). Fuente: Lorete, 2021⁵¹.

El proyecto NZ redujo la densidad de incidencia de NVM de 9,83 a 4,34 por 1.000 días de ventilación mecánica, y estas tasas se han mantenido en el tiempo por debajo de 7/1.000 días de ventilación mecánica según los informes anuales del Estudio Nacional de Vigilancia De Infección Nosocomial. Ante la importante reducción que se consiguió en la fase de implementación, la SEMICYUC propuso en el año 2017 como indicador de calidad asistencial una tasa de ≤ 7 episodios por cada 1.000 días de VM. En el año 2019 se alcanzó una tasa de 4,4 episodios por 1000 días de VM, alcanzándose una tasa más baja en 2015 (4,14). Sin embargo, en el período postpandémico la tasa de episodios de NAVM se ha mantenido por encima del objetivo propuesto, alcanzando la máxima entre mayo y junio del 2021 (11,51%) y agosto del 2021 (9,86%). Entre mayo y junio del 2022 ha ido creciendo de 6,86 a 9,67% (Imagen 5).

En Canarias a lo largo de los años, estuvo por debajo del objetivo del proyecto, excepto en 2011 y 2017 pero en 2021 tuvo un repunte de 10 episodios x 1000 días de VM, muy superior a lo planeado.

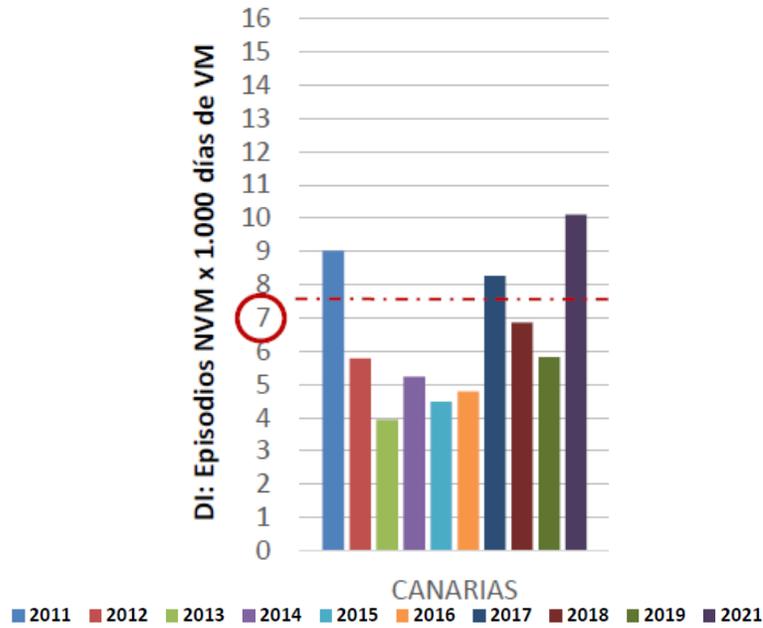


Imagen 5. Evolución mensual de las tasas de NVM x 1.000 días de VM durante el periodo postpandémico entre el 1 de enero del 2021 y el 30 de junio del 2022.

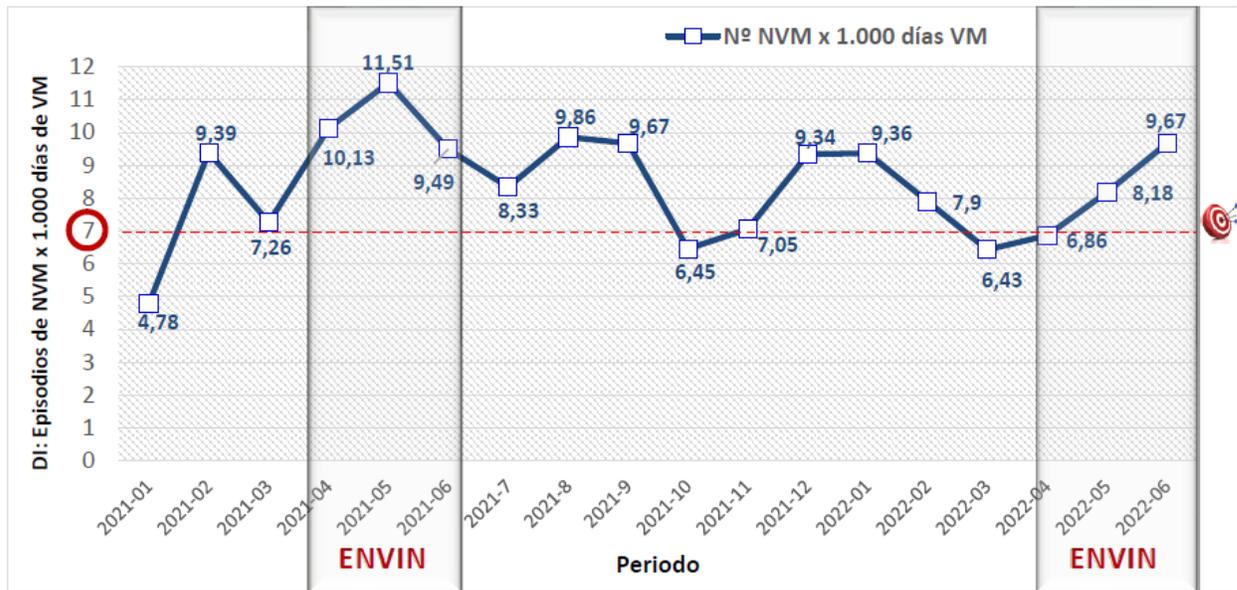


Figura 34. Evolución de la tasa nacional de NVM en los meses del periodo de postpandemia por SARS-CoV2 (2021-2022).

Imagen 6. Evolución de NVMA.

1.2.2. ITU-SU en España

Estudios recientes reportan de que no existe un consenso sobre una definición estricta de infección del tracto urinario (ITU), ya que los umbrales basados en unidades formadoras de colonias bacterianas en urocultivos clínicos estándar siguen siendo debatidos⁵². Esta ambigüedad se ve agravada por el hallazgo de que las bacterias urinarias, y por lo tanto la "bacteriuria", pueden estar presentes en la orina de casi todas las personas, incluidas aquellas sin síntomas urinarios⁵³⁻⁵⁵.

De manera general se atiende a unos *criterios clínicos* (uno o más de: fiebre $> 38^{\circ}$ (sin otros focos posibles), tensión en zona suprapúbica o urgencia urinaria) acompañado de unos *criterios de laboratorio* (bioquímicos con piuria fundamentalmente); a los que puede o no añadirse unos *criterios microbiológicos* con cultivo de orina positivo. En estos últimos criterios es importante establecer el corte de unidades formadoras de colonias en función al tratamiento antibiótico activo o no.

- Pacientes sin tratamiento antibiótico: Cultivo de orina: con aislamiento de > 105 ufc/mL de no más de dos microorganismos
- Pacientes con tratamiento antibiótico: Cultivo de orina con aislamiento en un urocultivo de < 105 ufc/mL de un único microorganismo³⁰.

En cuanto a la densidad de incidencia de ITU-SU por mil días de sondas uretrales en el periodo prepandemia, únicamente en el 53% de las CCAA alcanzaban en sus UCI los estándares establecidos de $\leq 2,7$ ITU-SU por 1.000 días de SU, y desciende al 18,8% de las CCAA en el periodo postpandemia a nivel nacional. Canarias estuvo muy por encima del estándar en ambos periodos, 3.17 y 3.47 para el primero y entre 6.08 y 6.56 para el segundo⁴⁹.

Por otra parte, Canarias fue una de las 3 CCAA que alcanzó el Porcentaje de ITU-SU/1000 días SU en los dos periodos (prepandemia y postpandemia) analizados, con un 37,5% y 33,33% respectivamente.

En cuanto a la prevalencia de ITU-SU 18 meses después de la implementación del "Proyecto ITU-Zero", ésta fue de 1,15 ITU por 100 pacientes ingresados a nivel nacional y 2,51 ITU-SU por cada 100 pacientes en el segundo período. Canarias ocupa el primer lugar en ambos periodos, con 5,35 y 2,29 ITU-SU x100 pacientes, respectivamente. Por porcentaje de pacientes en UCI con ITU-SU, Canarias ocupa el segundo lugar en el segundo período (enero- diciembre, 2021 y enero -junio, 2022) con 5.4% y 5,24% respectivamente, siendo Cantabria el que obtuvo el mayor porcentaje este segundo período, 9,38%. Las demás CCAA estuvieron por debajo del 5.1% en

ambos períodos. En las ITU-SU, *Escherichia Coli* vuelve a ocupar el primer lugar seguido por *Pseudomonas Aeruginosa*, *Klebsiella Pneumoniae* y *Enterococcus Faecalis*. En cuanto al aislamiento de hongos, el más prevalente es *Candida Albicans* ocupando el 3º lugar, seguida de *Candida Paropsilopsis* en 8º lugar, *Candida Glabrata* en 9º lugar y *Candida Tropicalis* en 11º lugar, siendo cuestionable el significado de estos aislamientos como reflejo de candiduria sintomática⁵⁰.

En las últimas décadas, numerosos estudios han investigado el papel de la microbiota intestinal en la salud y la enfermedad, extendiéndose luego a otros microbiomas como el vaginal y el de la piel. Sin embargo, hay menos investigaciones sobre la microbiota en otras partes del cuerpo, como el tracto urinario. Aunque tradicionalmente se pensaba que estas infecciones eran causadas por bacterias ascendentes del intestino, estudios recientes sugieren que la microbiota vaginal, intestinal y urinaria juega un papel crucial en la regulación de estas enfermedades⁵². Las perturbaciones en el microbioma urinario (una condición conocida como disbiosis) pueden sugerir el próximo desarrollo de una ITU, lo que lleva a considerar el desarrollo de una ITU como "disbiosis del tracto urinario"⁵³⁻⁵⁵.

Autores aseguran que un vínculo más directo entre la disbiosis de la microbiota intestinal y el sistema urinario es evidente en las infecciones del tracto urinario (ver imagen 7)⁵².

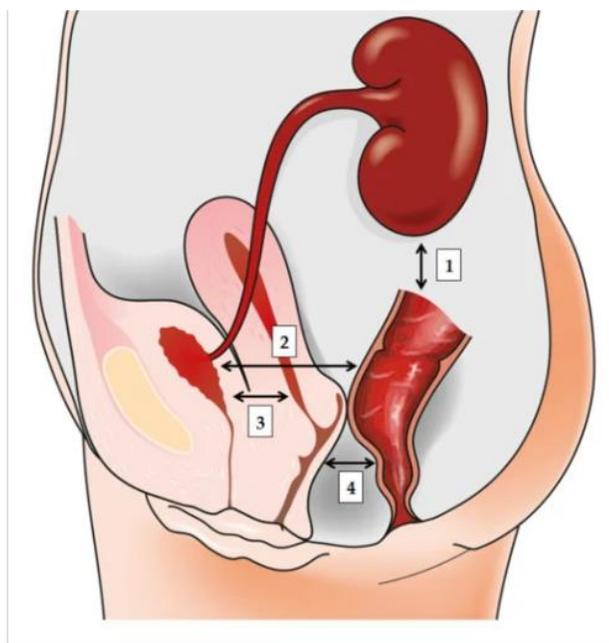


Figura 1. Comunicación informada bidireccional entre el intestino, el tracto urinario y el tracto genital: (1) eje intestino-riñón que desempeña un papel en diversos trastornos renales; (2) el eje intestino-vejiga y el vínculo entre la "floración intestinal de uropatógenos" y el desarrollo de ITU; (3) eje vagina-vejiga, donde la disbiosis vaginal puede provocar el desarrollo de una ITU que actúa como reservorio de *Escherichia coli* o provoca una "patogénesis encubierta"; (4) eje intestino-vagina donde la disbiosis intestinal puede influir en el medio vaginal local.

Imagen 7. Comunicación informada bidireccional entre el intestino, el tracto urinario y el tracto genital.
Fuente: Mestrovic. T., et al. 2020⁵².

Un estudio no solo aumentó el repertorio conocido de microbioma urinario en un 39 %, sino que también demostró que el 64,1 % de las especies bacterianas se aislaron previamente de la microbiota intestinal, en comparación con solo el 31,7 % encontrado anteriormente en la vagina. Como resultado, este estudio exige un cambio de paradigma para considerar la microbiota urinaria como derivada principalmente del tracto intestinal⁵⁶.

Parece que el intestino, la vagina y la vejiga urinaria representan una tríada de sitios anatómicos implicados conjuntamente en la patogénesis de la ITU, con la microbiota residente sirviendo como un reservorio potencial de bacterias uropatógenas o protegiéndonos de su potencial para causar ITU⁵².

Así mismo, la "infección del tracto urinario" (ITU) es un diagnóstico ambiguo y frecuentemente sobre utilizado que puede llevar a un tratamiento excesivo con antibióticos, lo cual es perjudicial. La "bacteriuria significativa", fundamental en la mayoría de las definiciones de ITU, no es un buen indicador para determinar quién se beneficiará del tratamiento, al igual que los "síntomas urinarios". Ambos criterios son vagos y pueden remitir y recurrir espontáneamente.

Aunque el tratamiento es estándar para la cistitis aguda no complicada y común para la bacteriuria asintomática, los beneficios son limitados. El tratamiento de ITUs en adultos mayores con delirio y bacteriuria está extendido, pese a la falta de evidencia y la oposición de expertos⁵³.

Nuevas pruebas de diagnóstico revelan que los tractos urinarios sanos albergan una comunidad microbiana compleja, generalmente indetectable con cultivos estándar. Esto sugiere que muchas personas tratadas por ITU estarían mejor sin tratamiento, especialmente los adultos mayores. Enfermedades bacterianas invasivas como la pielonefritis y la bacteriuria bacteriémica también son consideradas ITUs⁵³.

Al analizar 435 muestras de orina, Dubourg et al. 2020⁵⁷, aislaron 450 especies bacterianas diferentes, incluidas 256 nunca descritas en la orina, de las cuales 18 eran especies nuevas. Entre las especies bacterianas identificadas, 161 fueron anaerobias (35%). El estudio aumentó el repertorio de orina conocido en un 39%. Entre las 672 especies bacterianas aisladas ahora al menos una vez de la microbiota urinaria, 431 (64,1%) se aislaron previamente de la microbiota intestinal, mientras que solo 213 (31,7%) se aislaron previamente de la vagina. Estos resultados sugieren que muchos miembros de la microbiota del tracto urinario derivan en realidad del intestino y, por tanto, es necesario un cambio de paradigma en nuestra comprensión⁵⁷.

1.2.3. Bacteriemia en España⁵⁰

Otra infección nosocomial de suma importancia en el ámbito de los cuidados intensivos es la bacteriemia. De forma general, se trata de un cuadro clínico de sepsis, en el que se aísla uno o más microorganismos en uno o más hemocultivos. En la sección de material y métodos ahondamos en los tipos de bacteriemias que existen y los criterios diagnósticos utilizados en esta investigación.

Según el informe ENVIN HELICS, la tasa de bacteriemias primarias (BP) es de 2,79 episodios por 1.000 días de catéter venoso central (CVC), un 20,5% inferior a la del 2022 (3,51 episodios por 1.000 días CVC) pero un 12% superior respecto a la alcanzada en 2019 (2,5 episodios por 1.000 días CVC). En 2023 entre los microorganismos identificados como responsables de BP tanto en las relacionadas con catéter como las de origen desconocido, *Staphylococcus Epidermidis* continúa siendo el microorganismo más frecuente, seguidos del resto de estafilococos coagulasa negativo, *Enterococcus Faecalis*, *Klebsiella Pneumoniae* y *Pseudomonas Aeruginosa*. Todo ello sugiere el incremento del protagonismo de la flora emergente en relación con el empleo de antibióticos de forma prolongada.

1.2.4. *Bacterias Multirresistentes (BMR) en España*⁵⁰

Estrictamente un microorganismo multirresistente es aquel que in vitro es resistente a más de un agente antimicrobiano. Aunque en la práctica clínica aún no existen unas definiciones estandarizadas. Para la presente investigación, los microorganismos multirresistentes que se han registrado, acorde al informe nacional ENVIN, son los siguientes:

- **SARM (MRSA)**
- **Enterococcus resistente a Vancomicina**
- **Pseudomonas multirresistente:** Se considera a tal efecto con resistencia a 3 ó más familias de antibióticos (Carbapenémicos, Cefalosporinas, Piperacilina-Tazobactam, Quinolonas, Aminoglucósidos).
- **Acinetobacter R-Imipenem:**
- **Enterobacterales - BLEE.** Enterobacterales productoras de betalactamasas de espectro extendido. En general, se considera que aquellas Enterobacterales que sean resistentes a cefalosporinas de 3ª generación son productoras de betalactamasas y entrarían en esta definición.
- **BGN – Carbapenemasa:** Gram negativos productores de carbapenemasas (que confieren resistencia a los carbapenémicos). Existen varios subtipos:
 - A. KPC
 - B. Metalobetalactamasas (IMP / VIM / NDM)
 - C. OXA- 48 y otras OXA
- **BGN multirresistente:** Bacilos Gram negativos con resistencia a 3 o más familias de antibióticos. Aquí se incluyen otros BGN no incluidos en las categorías anteriores (por ejemplo, *Stenotrophomonas*) que cumplan esta condición.
- **Clostridioides difficile:** Para todos los casos que en los que el enfermo presente infección por *Clostridium difficile* determinado por los métodos microbiológicos habituales y que requiera aislamiento y tratamiento.
- **Tuberculosis:** Para todos los casos que en los que el enfermo presente infección tuberculosa que requiera aislamiento y tratamiento.

Desde los inicios de la implementación del proyecto Resistencia Zero (RZ) (2014-2016) en la que participaron 139.505 pacientes en los que se identificaron 6.020 BMR al ingreso en UCI y 4.269 BMR durante su estancia en UCI (no presentes al ingreso), la tasa de pacientes en los que

se identificaron BMR al ingreso en UCI se incrementó a lo largo del proyecto RZ en un 32,2%. La tasa de pacientes en la que se identificaron BMR durante su ingreso en UCI descendió un 24,9% en el mismo periodo de tiempo. Los pacientes en los que se identificaron BMR durante la estancia en UCI, se clasificaron como colonizados por BMR en 2.405 casos (1,72%) y como infectados por BMR en 1.459 ocasiones (1,05%). Se observó una disminución de la tasa de pacientes con infección por BMR durante la estancia en UCI del 1,71% al 0,92% ($p < 0.001$)⁵⁰.

El objetivo principal establecido fue la reducción de un 20% de la tasa de pacientes en los que se identifica una o más BMR de origen nosocomial intra-UCI. El indicador principal del proyecto RZ fue la tasa de pacientes con una o más BMR adquiridas durante la estancia en UCI definido como el número de pacientes ingresados en UCI con una o más BMR identificadas a partir de las 48 h de ingreso (o en las siguientes 48 h al alta de UCI) por cada 100 pacientes ingresados. La media del porcentaje de pacientes con BMR durante el periodo prepandémico fue de 6,1% y de 6,34% en el postpandémico.

El porcentaje de pacientes con infección por BMR no se modificó después de implementar el proyecto ni en los años sucesivos, observándose una disminución en el periodo postpandémico que es difícil de explicar y se justificaría únicamente por una potencial menor capacidad de vigilancia al ingreso en UCI.

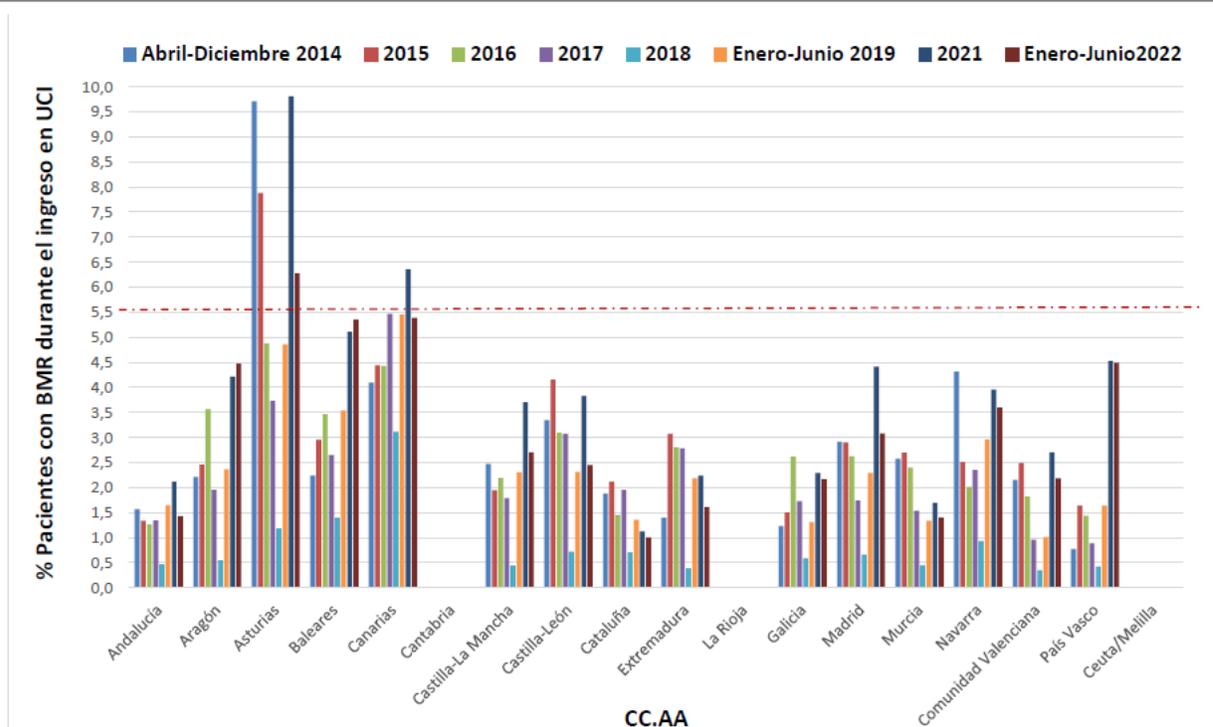


Figura 45. Evolución anual de la tasa de pacientes con una o más BMR identificadas durante su estancia en UCI por CC.AA.

Imagen 8. Evolución de la tasa con BMR.

En Canarias se puede observar que siempre se mantuvo por debajo del 5,5% la tasa de pacientes con BMR durante el ingreso a UCI, excepto en 2021, donde se ubica en un 6,4%.

Se ha demostrado que el número de BMR identificadas en las UCI españolas en el momento de ingreso es significativamente superior a las que se adquieren posteriormente durante la estancia, y que la búsqueda y destrucción de reservorios de BMR se asocia a la disminución significativa de la incidencia de infección por BMR en UCI²⁶. En Canarias, el porcentaje más alto lo ocupan las Enterobacterias BLEE (27-44%) seguido por Pseudomonas MR (8-28%), mientras que las Enterobacterias carbapenemasas (1-12%) y Enterococcus VanR (1%) son menos frecuentes. Sin embargo, se puede observar que ha ido aumentando la tasa total de BMR durante el último año⁵⁰.

Tabla 2. Mapa epidemiológico del año 2014 al 2021 de Canarias, expresado en % con respecto al total de BMR identificadas durante el ingreso en UCI en pacientes que participan en el “Proyecto Resistencia Zero”.

BMR/Año	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Acinetobacter R	1	2	3	2	16	6		0
Enterobacterales	32	52	46	46	40	27		44
BLEE								
Enterobacterales	2	2	6	3	2	1		12
carbapenemasas								
Pseudomonas MR	8	16	8	16	27	15		28
Enterococcus VanR	0	0	0	0	0	0		1
SARM	2	6	4	8	11	4		1
Total	45	78	67	63	66	53		86

Fuente: Elaboración propia.

1.3. Factores de Riesgo que Predisponen las Infecciones Nosocomiales

Muchos son los factores de riesgo que se han descrito como predisponentes de infecciones nosocomiales. Sin embargo, a nivel nacional, atendemos a los descritos por el registro ENVIN, que no dejan de ser un compendio de los resultados obtenidos en la literatura, tanto de grandes estudios (ensayos clínicos, metaanálisis y largos observacionales), guías nacionales e internacionales, así como opiniones consensuadas de expertos. Pasamos a enumerarlos:

1.3.1. Factores de riesgo ^{50,22}

- Cirugía Urgente (durante la estancia en UCI): Son aquellos que han sufrido cirugía de urgencia durante su estancia en dicha unidad. Se considera cirugía Urgente la realizada en las 24 horas desde su indicación. No se incluyen en este apartado las técnicas de implantación de marcapasos o de catéteres de control de presión intracraneal, ni otros procedimientos terapéuticos que solo requieran una incisión quirúrgica mínima.
- Derivación ventricular externa: Pacientes portadores de derivaciones ventriculares no permanentes.
- Depuración extrarrenal: Pacientes en los que se emplee sistemas de depuración renal sanguínea (no peritoneal) sea intermitente o continua (diálisis

convencional, hemodiafiltración, etc.) y por cualquier acceso venoso u arterial (veno-venoso o arteriovenoso).

- Nutrición parenteral: Para todos los casos en los que el enfermo haya recibido nutrición parenteral > de 5 días consecutivos. Se entiende por nutrición parenteral, a la administración de al menos dos de los tres elementos de perfusión endovenosa (proteínas, grasas o azúcares).
- Neutropenia: Paciente con recuento de neutrófilos inferior a 500 en términos absolutos en cualquier momento de su estancia en UCI.
- ECMO: Paciente sometido a técnica de oxigenación con membrana extracorpórea durante el ingreso en UCI por más de 24 horas.
- Catéter venoso central: Paciente que ha tenido como dispositivo un catéter venoso central por más de 24 horas durante su ingreso en UCI.
- Vía aérea artificial: Pacientes con colocación de vía aérea artificial (intubación traqueal o traqueotomía) por más de 24 horas durante su ingreso en UCI.
- Sonda urinaria: Paciente portador de una sonda urinaria (convencional o mediante talla vesical) por más de 24 horas durante su ingreso en UCI
- Antibioterapia previa al ingreso en UCI
- Tratamiento antibiótico en UCI
- Cirugía previa (30 días previos al ingreso)
- Ventilación mecánica

1.3.2. Factores de riesgo por comorbilidades previas⁵⁰

- Diabetes
- Insuficiencia Renal
- Inmunodepresión
- Neoplasia
- Cirrosis
- EPOC
- Desnutrición - Hipoalbuminemia
- Trasplante de órgano sólido

Atendiendo a las recomendaciones dadas por las diferentes guías de varias sociedades de salud a nivel internacional y muy particularmente la europea, así como por los resultados de algunas investigaciones en España y en ciertos países, se ha implementado la aplicación de la medida profiláctica DDS como una estrategia que previene y logra erradicar el sobrecrecimiento de bacterias en la flora intestinal, así como la reducción de infecciones nosocomiales en UCI.

1.4 DDS

La descontaminación digestiva selectiva (DDS) es una medida profiláctica cuyo objetivo es prevenir o erradicar el sobrecrecimiento bacteriano en la flora intestinal que precede al desarrollo de la mayoría de las infecciones en la UCI. La DDS previene infecciones graves, reduce la mortalidad, es coste-efectiva, no tiene efectos adversos, y su uso a corto o largo plazo no muestra un aumento significativo de la resistencia antimicrobiana. Se basa en la aplicación de una pasta orofaríngea y una suspensión enteral que contiene antimicrobianos no absorbibles, la administración de un antibiótico intravenoso, durante los 4 primeros días de ingreso en la UCI, así como la obtención de muestras de vigilancia de la flora orofaríngea e intestinal, respetando las recomendaciones higiénicas. La DDS es una medida ampliamente evaluada a lo largo de casi 40 años en más de 70 ensayos clínicos. Y, aunque la DDS ya es empleada de forma rutinaria en UCIs de Europa, su uso no se ha generalizado en la práctica clínica³³.

Consta de 4 componentes: 1) un ciclo corto de antibióticos parenterales inmediatamente tras el ingreso en UCI; 2) administración de antibióticos no absorbibles en orofaringe y por vía digestiva; 3) estricta adherencia a las medidas higiénicas; 4) muestras de vigilancia de la flora (torunda del exudado orofaríngeo y torunda rectal) para monitorizar la eficacia de la DDS, el sobrecrecimiento bacteriano y la posible aparición de microorganismos resistentes^{6,10,14,47-49}.

La DDS se aplica para erradicar los microorganismos potencialmente patógenos de la boca y el estómago, al tiempo que se preserva la flora anaeróbica intestinal para evitar el crecimiento excesivo de bacterias y levaduras resistentes. La mayoría de los regímenes de DDS utilizan la combinación de tobramicina, colistina y nistatina o anfotericina B aplicadas tópicamente. Estos antibióticos se administran por vía tópica en la boca y a través de una sonda nasogástrica en el estómago cuatro veces al día. Algunos regímenes combinan esta terapia local con profilaxis antibiótica sistémica durante los primeros días. Los tres antibióticos tópicos mencionados anteriormente se consideran no absorbibles y, por lo tanto, seguros²¹.

1.4.1 DDS en Análisis

Muchos han sido los autores que han realizado grandes análisis sobre la efectividad, asociación con supervivencia y mortalidad, posibles resistencias antibióticas y costo-efectividad de la DDS. Silvestri et al. en 2005²⁷, Smet et al en 2011⁶³, Daneman et al en 2013⁶⁴ y Sánchez en 2015²⁸ recogen un metaanálisis sobre la efectividad de la DDS (imagen 9); y Minozzi S., et al en 2021³⁴ estudian la profilaxis antibiótica tópica para reducir las infecciones del tracto respiratorio y la mortalidad en adultos que reciben ventilación mecánica tras DDS. Uno de los grandes metaanálisis contemporáneos, el llevado a cabo por el grupo de Hammond NE et al¹³ en 2022 y publicado en el JAMA, estudia la asociación entre descontaminación selectiva del tracto digestivo y mortalidad hospitalaria en pacientes de unidades de cuidados intensivos que reciben ventilación mecánica. En 2023, Tejerina et al³³. amplían los reportados por EPIC, EPICII, Silvestri et al. 2005²⁷; de Smet et al⁶³; Sánchez 2015²⁸, Minozzi et al.³⁴ y de Hammond NE et al. 2022¹³, presentando una revisión narrativa de la evidencia más relevante y una actualización de los conceptos fisiopatológicos de control de la infección en los que se fundamenta el uso de la DDS.

También hemos incluido algunos aportes de investigaciones reportadas recientemente y que no fueron recogidos en los estudios mencionados en el párrafo precedente (del 2023 al 2024). Al final de esta sección, se han incluido tres tablas que recogen todas las investigaciones que han abordado las incidencias de la DDS sobre mortalidad, resistencia, toxicidad, NAVM, bacteriemia, ITU y BMR clasificados por años: desde 1987 a 2009 (tabla 6); desde 2011 a 2016 (tabla 7) y del 2017 al 2024 (tabla 8) y que permiten inferir un análisis de los mostrados de forma global en los apartados siguientes. En virtud de que nuestro estudio aborda el efecto de la DDS sobre las infecciones nosocomiales (NAVM, ITU-SU, BS, BMR), en este apartado se presentan de manera global y no por infección.

El metaanálisis del 2005, Silvestri et al²⁷. engloban 42 ensayos clínicos con un total de 6.075 pacientes en estado crítico, donde se demuestra que la DDS ha logrado reducir globalmente la mortalidad asociada con terapia intravenosa y enteral. El objetivo fue determinar el impacto del componente antifúngico de la DDS sobre el transporte de hongos, la infección y la fungemia. Se seleccionaron todos los ensayos aleatorios que compararon la administración orofaríngea y/o intestinal de los antifúngicos anfotericina B o nistatina, como parte del protocolo de descontaminación selectiva, y aquellos con ningún tratamiento en el grupo control. Los resultados

reportados indican que los antimicóticos redujeron significativamente colonización de hongos (OR 0,32; I.C 95 %: 0,19-0,53) y por ende las infecciones fúngicas en general (0,30, 0,17-0,53). La fungemia no se redujo significativamente en el grupo de tratamiento (0,89, 0,16-4,95). Los antimicóticos, como parte de la descontaminación selectiva del tracto digestivo, reducen el transporte y la infección por hongos, pero no la fungemia en pacientes críticos y pueden justificar la inclusión de un componente antimicótico en el protocolo de descontaminación²⁷.

Un punto clave en el que existe controversia, es ver si tras un uso prolongado existe una absorción enteral mínima de tobramicina que pudiera provocar concentraciones séricas potencialmente tóxicas en pacientes con insuficiencia renal. Normalmente, más del 90% de la tobramicina se elimina mediante filtración glomerular, por tanto durante la terapia de reemplazo renal mediante hemofiltración venovenosa continua (HVVC) existiría una eliminación limitada del fármaco.

Esto fue estudiado por el grupo de Mol M., et al 2008²¹, cuyo planteamiento fue estudiar si la descontaminación selectiva del tracto digestivo (DDS) da como resultado concentraciones séricas detectables de tobramicina en pacientes de la unidad de cuidados intensivos (UCI) con insuficiencia renal aguda tratados con hemofiltración venovenosa continua (HVVC). Obtuvieron un total de 26 muestras de 19 pacientes. Los pacientes fueron tratados con (HVVC) durante una mediana de 6 días (rango intercuartil, RIQ, 3-8 días) y con DDS durante una mediana de 6 días (RIQ 3-9 días). Tres pacientes recibieron supositorios de DDS como profilaxis adicional. Se encontraron concentraciones séricas detectables en 12 (63%) de 19 pacientes y en 15 (58%) de las 26 muestras. Encontraron un paciente con una concentración tóxica de 3,0 mg/l. En otros tres pacientes se encontraron concentraciones de tobramicina $\geq 1,0$ mg/l. Los tres pacientes con concentraciones más altas de tobramicina tenían enfermedad isquémica intestinal. Por el contrario, ningún paciente con concentraciones < 1 mg/l tenía isquemia intestinal. En tres pacientes, las muestras consecutivas obtenidas mostraron un aumento de la concentración con el uso prolongado de SDD. Un paciente mostró una concentración de tobramicina de 1,1 mg/l después de 6 días de CVVH, que aumentó a 1,7 mg/l 4 días después. Concluyeron que, la administración de DDS puede provocar concentraciones séricas detectables y potencialmente tóxicas de tobramicina en pacientes con insuficiencia renal. Se necesitan más estudios para identificar factores relacionados con una mayor absorción enteral de tobramicina².

Oudemnads-van Straaten, H., et al., 2020⁶⁵ al estudiar la presencia de tobramicina en sangre y orina durante la descontaminación selectiva del tracto digestivo en pacientes críticos, indican

que la DDS reduce el número de infecciones por hongos y gramnegativos en pacientes de cuidados intensivos y reduce la mortalidad hospitalaria erradicando las bacterias Gram negativas y las levaduras del tracto intestinal, preservando al mismo tiempo las bacterias Gram positivas y anaeróbicas. El objetivo fue determinar si, y en qué medida, la tobramicina administrada por vía enteral se escapa a la circulación y se excreta en la orina, y si se puede predecir la fuga de tobramicina con marcadores de circulación, función renal y otros fallos orgánicos⁶⁵.

Estudios anteriores que utilizaron un método ligeramente menos sensible (detección > 0,18 mg/L) encontraron concentraciones séricas detectables de tobramicina en 9/15 pacientes ventilados (> 1 mg/L en 2 pacientes), en el 56% de las muestras de 22 pacientes intensivos. pacientes que recibieron DDS durante 10 días con concentraciones > 2 mg en los 2 pacientes con insuficiencia renal, y en 12/19 pacientes críticos tratados con hemofiltración venovenosa continua (> 1 mg en 4 pacientes)²¹.

De Smet et al. 2011⁶³ evaluaron la descontaminación selectiva del tracto digestivo (DDS) y la descontaminación orofaríngea selectiva (DOS) sobre la supervivencia y la prevención de la bacteriemia en pacientes en unidades de cuidados intensivos y a partir de allí, se evaluó la efectividad de estas intervenciones para la prevención de la colonización del tracto respiratorio y la bacteriemia por microorganismos altamente resistentes adquiridos en unidades de cuidados intensivos. Se investigó en 13 unidades de cuidados intensivos de los Países Bajos entre mayo de 2004 y julio de 2006. Los participantes admitidos en unidades de cuidados intensivos con una duración esperada de ventilación mecánica de más de 48 horas o una estancia prevista de más de 72 h que recibieron DOS (tobramicina, colistina y anfotericina B tópicas en la orofaringe), DDS (antibióticos DOS en la orofaringe y el estómago más cefotaxima intravenosa durante 4 días) o atención estándar. Se calculó los odds ratios (IC del 95%) para las tasas de bacteriemia o colonización del tracto respiratorio con microorganismos altamente resistentes en pacientes que permanecieron en unidades de cuidados intensivos durante más de 3 días (es decir, infección adquirida)⁶³. De un total de 5927 (>99%), 5463 (92%) estuvieron en unidades de cuidados intensivos durante más de 3 días. 239 (13%) de 1837 pacientes en atención estándar adquirieron bacteriemia después de 3 días, en comparación con 158 (9%) de 1758 en DOS (odds ratio 0,66, IC 95% 0,53-0,82), y 124 (7%) de 1868 en DDS (0,48, 0,38-0,60). Ocho pacientes adquirieron bacteriemia con microorganismos altamente resistentes durante la DDS, en comparación con 18 pacientes (con 19 episodios) durante la atención estándar (0,41, 0,18-0,94; reducción de la tasa [RR] 59 %, reducción absoluta del riesgo [ARR] 0,6%) y 20 durante DOS (0,37, 0,16-0,85; RR

63%, ARR 0,7%). De los pacientes que permanecieron en unidades de cuidados intensivos durante más de 3 días, obtuvieron cultivos de aspirado endotraqueal para 881 (49%) pacientes que recibieron atención estándar, 886 (50%) recibieron DOS y 828 (44%) recibieron DDS. 128 (15%) pacientes adquirieron colonización del tracto respiratorio con microorganismos altamente resistentes durante la atención estándar, en comparación con 74 (8%) durante DDS (0,58, 0,43-0,78; RR 38%, ARR 5,5%) y 88 (10%) durante DOS (0,65, 0,49-0,87; RR 32%, ARR 4,6%). **La colonización adquirida del tracto respiratorio con bacterias gramnegativas o patógenos resistentes a cefotaxima y colistina fue más baja durante la DDS⁶³.**

Daneman et al⁶⁴ en su metaanálisis del 2013, analizaron 64 estudios únicos sobre DDS y DOS en UCI, de los cuales 47 fueron ensayos controlados aleatorios y 35 incluyeron datos para la detección de resistencia a los antimicrobianos. Al comparar los datos de los pacientes en los grupos de intervención (aquellos que recibieron DDS o DOS) versus los datos de los grupos de control (que no recibieron ninguna intervención), no se identificaron diferencias en la prevalencia de colonización o infección con patógenos grampositivos resistentes a los antimicrobianos de interés, incluido *Staphylococcus Aureus* resistente a meticilina (odds ratio 1,46, IC del 95%: 0,90-2,37) y enterococos resistentes a vancomicina (0,63, 0,39-1,02). Entre los bacilos gramnegativos, no se detectaron diferencias en la resistencia a los aminoglucósidos (0,73, 0,51-1,05) o la resistencia a las fluoroquinolonas (0,52, 0,16-1,68), pero sí se detectó una reducción de bacilos gramnegativos resistentes a la polimixina (0,58, 0,46-0,72) y bacilos gramnegativos resistentes a cefalosporinas de tercera generación (0,33, 0,20-0,52) en receptores de DDS en comparación con aquellos que no recibieron ninguna intervención⁶⁴.

En su investigación del 2015, Sánchez²⁸, reporta 11 estudios, 8 de ellos muestran incidencia de la mortalidad; de ellos, sólo 5 resultaron significativos para reducción (D'Amico 1998⁶⁶; Liberati (2004, 2009)^{67,68}; Silvestri (2007,2009)^{69,31}) (ver imagen 9 y tabla 6).

AUTOR	INFECCIONES VIAS AEREAS INFERIORES	BACTERIEMIAS	MORTALIDAD	COLONIZACION OROFARINGEA	COLONIZACIÓN RECTAL	TODAS INFECCIONES	DMO
Vandenbroucke Grauls ⁴⁵	0.12(0.08-0.19)		0.92(0.45-1.84)				
D'Amico ⁷	0.35(0.29-0.41)		0.80(0.69-0.93)				
Liberati ⁴⁷	0.35(0.29-0.41)		0.78(0.68-0.89)				
Safdar ⁴⁸ Infección global Gram-negativos			0.82(0.22-2.45)			0.88 (0.73-1.09) 0.16 (0.07-0.37)	
Silvestri ⁴⁹		0.89(0.16-4.95)		0.32(0.19-0.53)		0.30 (0.17-0.53)	
Silvestri ⁵⁰		0.73(0.59-0.90)	0.80(0.69-0.94)				
Silvestri ⁵¹ Gram-negativos Gram-positivos	0.11(0.06-0.20) 0.52(0.34-0.78)	0.35(0.21-0.67) 1.03(0.75-1.41)		0.13(0.07-0.23) 0.55(0.30-1.02)	0.15(0.07-0.31) 0.53(0.12-2.43)	0.17(0.10-0.28) 0.76(0.41-1.40)	
Silvestri ⁵²			0.71(0.61-0.82)				
Liberati ⁵³	0.28(0.20-0.38)		0.75(0.65-0.87)				
Silvestri ⁵⁴			0.82(0.51-1.32)				0.50 (0.34-0.74)
Silvestri ⁵⁵	0.54 (0.42-0.69)						

DMO: Disfunción Multiorgánica

Imagen 9. Meta-análisis sobre la efectividad de la DDS. Fuente: Sánchez-Ramírez 2015²⁸.

Sánchez-Ramírez et al. 2018²⁶ examinaron si el uso a largo plazo de la descontaminación selectiva del tracto digestivo (DDS) fue efectivo para reducir las infecciones adquiridas en la unidad de cuidados intensivos (UCI) y si el consumo de antibióticos, al mismo tiempo disminuyó las tasas de colonización resistente a colistina, tobramicina y la mayoría de los antibióticos en una UCI mixta con un alto nivel endémico de bacterias multirresistentes (MDRB). Se compararon los resultados clínicos antes (1 año, grupo sin DDS) y después (4 años) de la implementación de DDS. Los pacientes de la UCI que se esperaba que necesitaran intubación traqueal durante > 48 horas recibieron un régimen profiláctico estándar de DDS. Se obtuvieron hisopos orofaríngeos y rectales al ingreso y posteriormente una vez por semana. Las infecciones adquiridas en la UCI ocurrieron en 110 pacientes en el grupo sin DDS y en 258 en el grupo con DDS. Se encontró una reducción significativa ($P < 0,001$) de las infecciones causadas por MDRB (cociente de riesgo [RR], 0,31; IC del 95 %, 0,23-0,41) después de la DDS y se asoció con tasas bajas de colonización resistente a colistina y tobramicina.

La tasa creciente de resistencia a la colonización en la UCI adquirida por colistina y tobramicina a los 1000 días, ajustada por la tasa de resistencias al ingreso, no fue significativa (0,82; IC del 95 %, 0,56 a 1,95; 1,13; IC del 95 %, 0,75 a 1,70, respectivamente). DDS fue un factor protector para las infecciones adquiridas en la UCI causadas por patógenos gramnegativos MDR y *Acinetobacter baumannii* en el análisis multivariado. Además, se observó una reducción significativa ($P < 0,001$) de la neumonía asociada al ventilador (NAV) (RR, 0,43; IC del 95 %, 0,32-0,59) y de la bacteriemia secundaria (BS) (RR, 0,35; IC del 95 %, 0,24- 0,52).

También se observó una disminución en el consumo de antibióticos. ***El tratamiento con DDS durante 4 años fue efectivo en un entorno de UCI con un alto nivel de resistencia, con reducciones clínicamente relevantes de infecciones causadas por MDRB y con bajas tasas de colonización resistente a colistina y tobramicina con una tasa creciente no significativa de colonización en UCI. Además, las tasas de VAP y BS fueron significativamente más bajas después de DDS. También se observó una disminución en el consumo de antimicrobianos²⁶.***

Uno de los principales estudios realizado recientemente sobre el tema fue el metaanálisis del 2022 publicado en el JAMA¹³ que proporciona un resumen de los hallazgos sobre la descontaminación selectiva del tracto digestivo (DDS) en pacientes ventilados mecánicamente en UCI, mostrando cuatro incidencias clave (mortalidad en el hospital, NAVM, Bacteriemia adquirida en UCI y mortalidad a largo plazo)¹³ en 32 ensayos clínicos. Aquí se presentan los resultados globales (ver tablas 3, 6, 7, 8) y algunos estudios particulares del JAMA que nos parecieron importantes resaltar para nuestra investigación.

Resultados globales del JAMA 2022¹³

1. Mortalidad en el hospital:

- Estimación del efecto relativo: 0.91 (IC 95%: 0.82 a 0.99).
- Número de ensayos: 30.
- Número de participantes: 24,034.
- Efecto absoluto: 287 por 1000 en DDS comparado con 316 por 1000 en cuidado estándar, lo que significa 29 menos por cada 1000.
- Resumen: El uso de DDS probablemente reduce el riesgo de mortalidad en el hospital.

2. Neumonía asociada al ventilador (NAVVM):

- Estimación del efecto relativo: 0.44 (I.C 95%: 0.36 a 0.54).
- Número de ensayos:22.
- Número de participantes:3,619.
- Efecto absoluto:132 por 1000 en DDS comparado con 298 por 1000 en cuidado estándar, lo que significa 166 menos por cada 1000.
- Resumen: La estimación del efecto relativo es 0.44 con un intervalo de confianza (IC) del 95% que va de 0.36 a 0.54. Esto indica que el tratamiento podría reducir el riesgo de NAVVM en un 56% ($1 - 0.44 = 0.56$) en comparación con el cuidado estándar.

3. Incidencia de bacteriemia adquirida en UCI:

- Estimación del efecto relativo: 0.68 (I.C 95%: 0.57 a 0.81).
- Número de ensayos:21.
- Número de participantes: 22,076.
- Efecto absoluto: 69 por 1000 en DDS comparado con 101 por 1000 en cuidado estándar, lo que significa 32 menos por cada 1000.
- Resumen: El uso de DDS puede resultar en una reducción en la incidencia de bacteriemia adquirida en la UCI.

4. Mortalidad a largo plazo:

- Estimación del efecto relativo:0.89 (I. C 95%: 0.81 a 0.97).
- Número de ensayos:15.
- Número de participantes:10,272.
- Efecto absoluto: 234 por 1000 en DDS comparado con 263 por 1000 en cuidado estándar, lo que significa 29 menos por cada 1000.

Estos resultados proporcionan una visión detallada del impacto de la DDS en varios desenlaces clínicos importantes para pacientes críticos ventilados mecánicamente en la UCI.

A continuación, se presenta una tabla que resume los resultados relevantes en cuanto a Bacteriemia, NAVVM y Mortalidad y que permiten inferir un análisis de los mostrados de forma global en los apartados anteriores y subsiguientes.

Tabla 3. Resumen de los resultados reportados por el metaanálisis del 2022¹³

Autor	Bacteriemia	NAVM	Mortalidad
Unertl et al., 1987	NR	0.12 (0.02-0.84)	0.88(0.32-2.40)
Kerver et al., 1988	0.53(0.33-0.87)	0.14(0.07-0.31)	0.90 (0.49-1.65)
Rodríguez-Roldán et al., 1990	.	0.05(0.00-0.70)	0.92(0.31-2.73)
Blair et al., 1991	Menor incidencia de bacteriemia en pacientes con DDS. Resistencia a la tobramicina más alta en DDS, pero menor incidencia de infecciones graves.	0.33(0.13-0.86)	0.79(0.49-1.28)
Aerdt et al., 1991	Sin inf	0.11(0.01-1.71)	0.76(0.17-3.41)
Cockerill et al., 1992	Menor incidencia de microorganismos gramnegativos resistentes en DDS.	Menor duración de la ventilación y mejor control de infecciones con DDS	0.69(0.34-1.38)
Korinek et al., 1993	NR	0.46(0.25-0.83)	1.27(0.78-2.09)
Abele-Horn et al., 1997	NR	0.48(0.26-0.89) Reducción significativa de la NAVM: Menor incidencia en el grupo DDS comparado con el control.	1.14(0.44-2.97)
Sanchez Garcia et al., 1998	NR	0.39(0.23-0.67)	0.83(0.63-1.09)
Bergmans et al., 2001	NR	0.38(0.19-0.74) Evidencia estadística que apoya la efectividad de DDS.	0.94(0.74-1.21)
de Jonge et al., 2003	Menor colonización con bacterias resistentes a múltiples fármacos en DDS.	Impacto Positivo del DDS: Menor incidencia en el grupo DDS. Reducción significativa en NAVM con un RR favorable.	0.78(0.63-0.96)
de La Cal et al., 2005	NR	Menor incidencia de NAVM y mortalidad en pacientes con DDS. RR y evidencia estadística que refuerzan la eficacia de DDS.	0.41(0.17-0.97)
de Smet et al., 2009	Menor bacteriemia con microorganismos altamente resistentes en DDS. Duración más corta de la ventilación mecánica.	Amplio estudio que confirma la reducción de NAVM con DDS. Consistencia en los hallazgos que respaldan la implementación de DDS.	1(0.88-1.13)
Wittekamp et al., 2018	Menor incidencia de infecciones del torrente sanguíneo con microorganismos resistentes en DDS.	Reducción en la duración de la ventilación mecánica.	1.04(0.97-1.11)

Hammond NE et al.2022 (SuDDICU) 13	0.67(0.35-1.26) La incidencia de microorganismos resistentes a los antibióticos no mostró diferencias significativas entre los grupos de tratamiento.	Mostró que la descolonización selectiva del tracto digestivo (DDS) está asociada con una reducción de la mortalidad hospitalaria en pacientes de UCI con ventilación mecánica.	0.93(0.82-1.04) Los resultados destacaron que DDS, cuando se usa con agentes intravenosos, es efectiva para reducir la mortalidad y prevenir infecciones nosocomiales. 0.89(0.73-1.10)
Kruger et al 2002 84	0.38(0.21-0.70)		
Rocha L. et al., 1992 92	NR	0.32(0.15-0.60)	NR
Stoutenbeek et al 2007 86	NR	0.41(0.25-0.68)	0.95(0.65-1.38)
Quinio B., et al. 1996 87	NR	0.49(0.31-0.76)	NR
Camus C., et al. 2005 84	NR	0.37(0.17-0.80)	NR
Pungin J., et al. 1991	NR	0.21(0.08-0.52)	NR
Langlois-Karaga et al. 1995 82	0.51(0.28-0.93)	0.53(0.32-0.88)	NR
Palomar M., et al., 1997 88	NR	0.34(0.16-0.72)	NR
Verwaest C., et al. 1997	NR	0.62(0.43-0.90)	NR
Pneumatikos I et al. 2002 89	NR	0.30(0.13-0.72)	NR

Fuente: Extraído de Hammond NE, N et al 2022¹³ NR: no reporta.

La tabla anterior indica que algunos de los estudios (Unertl et al. 1987⁷⁰, Kerver et al. 1988⁷¹, Blair et al. 1991⁷², Aerdt et al. 1991⁷³; Korinek AM et al., 1993⁷⁴; Abele-Horn et al. 1997⁷⁵, Bergmans et al. 2001⁷⁶, de Jonge et al. 2003⁷⁷, de La Cal et al. 2005⁷⁸, de Smet et al. 2009⁷⁹, Sánchez-García et al.,1998⁸⁰; Wittekamp et al. 2018⁴⁵; Gausourgues Petal, 1991⁸¹; Langlois-Karaga A et al⁸²., 1995; Rocha L., et al., 1992⁸³; Camus C., et al., 2005⁸⁴; Kruger et al., 2002⁸⁵; Stoutenbeek et al., 2007⁸⁶; Quinio B., et al., 1996⁸⁷, Hammond NE et al. 2022¹³, Palomar M. et al., 1997⁸⁸ y Pneumatikos I. et al.,2002⁸⁹) **muestran que la DDS es efectiva para reducir la incidencia de NAVM y bacteriemia en pacientes de UCI**. Así mismo indican que la mayoría de los estudios no reportaron un aumento significativo en la resistencia bacteriana (Unertl et al.

1987⁷⁰, Kerver et al. 1988⁷¹, Rodríguez-Roldán et al. 1990⁹⁰, Aerdts et al. 1991⁷³, Korinek et al. 1993⁷⁴, Abele-Horn et al. 1997⁷⁵, Bergmans et al. 2001⁷⁶, de Jonge et al. 2003⁷⁷). Sin embargo, algunos estudios encontraron aumentos específicos en la resistencia a ciertos antibióticos (Blair et al. 1991⁷², Sanchez Garcia et al. 1998⁸⁰).

Seis estudios indican que la DDS contribuye a una *menor duración de la ventilación mecánica* (Blair et al. 1991⁷², Cockerill et al. 1992⁹¹, de Jonge et al. 2003⁷⁷, de La Cal et al. 2005⁷⁸, de Smet et al. 2009⁷⁹, Wittekamp et al. 2018⁴⁵) y 4 estudios en el metaanálisis muestran que DDS *puede reducir la mortalidad hospitalaria en pacientes de UCI* (Ulrich C et al., 1989⁹²; Rocha L et al., 1992⁸³; de Jonge E et al., 2003⁷⁷ y de La Cal M et al., 2005⁷⁸), sin embargo, **esto no es concluyente** como se verá posteriormente.

La implementación de DDS en pacientes de UCI parece ser beneficiosa en términos de reducir infecciones nosocomiales y mejorar los resultados clínicos. Sin embargo, la vigilancia continua de la resistencia antimicrobiana y la mortalidad es crucial para asegurar que los beneficios de DDS no se vean contrarrestados por un aumento en la resistencia a los antibióticos.

Resistencia Microbiana reportada en el JAMA 2022¹³

En el análisis del JAMA 2022¹³, la resistencia antimicrobiana en pacientes tratados con descontaminación selectiva del tracto digestivo (DDS) en comparación con los grupos de control, permitió evaluar la prevalencia de organismos resistentes a cualquier antimicrobiano en pacientes tratados con DDS versus aquellos que no recibieron esta intervención.

Se compara la descontaminación selectiva del tracto digestivo (DDS) con el cuidado estándar (control) en términos de resultados primarios, secundarios y subgrupos. A continuación, se presentan las evidencias estadísticas específicas relacionadas con la reducción de organismos resistentes a los antimicrobianos.

1. Cualquier organismo resistente a los antimicrobianos

- Número de Ensayos: 5
- Número de Participantes: 12,841
- Estimación del Efecto Relativo (RR): 0.64
- Intervalo de Confianza del 95%: 0.45 a 0.91
- I² (Heterogeneidad): 16.1%

Los pacientes tratados con DDS tienen un 36% menos de riesgo de desarrollar organismos resistentes a los antimicrobianos en comparación con los que recibieron cuidado estándar. El intervalo de confianza del 95% no cruza 1, lo que sugiere que este efecto es estadísticamente significativo. La baja heterogeneidad ($I^2 = 16.1\%$) indica que los resultados son consistentes entre los diferentes estudios incluidos. Sin embargo, sólo 2 ensayos (Camus C. et al., 2005⁸⁴ [0.59 (0.37-0.95)] y SuDDICU, 2022⁹³ [0.65 (0.47-0.90)]) reportan evidencia estadística de esa reducción.

2. Staphylococcus aureus resistente a meticilina (MRSA)

- Número de Ensayos: 5
- Número de Participantes: 13,240
- Estimación del Efecto Relativo (RR): 1.06
- Intervalo de Confianza del 95%: 0.52 a 2.11
- I^2 (Heterogeneidad): 30.4%
- Los resultados no muestran una reducción significativa en la incidencia de MRSA en pacientes tratados con DDS. El intervalo de confianza del 95% cruza 1, lo que indica que no hay una diferencia estadísticamente significativa. Además, la heterogeneidad es moderada ($I^2 = 30.4\%$).

3. Enterococcus resistente a vancomicina (VRE)

- Número de Ensayos: 3
- Número de Participantes: 13,287
- Estimación del Efecto Relativo (RR): 0.62
- Intervalo de Confianza del 95% :0.18 a 2.06
- I^2 (Heterogeneidad): 61.6%

Aunque los resultados sugieren una reducción en la incidencia de VRE en pacientes tratados con DDS, el intervalo de confianza del 95% es amplio y cruza 1, indicando que la diferencia no es estadísticamente significativa. La heterogeneidad es alta ($I^2 = 61.6\%$), lo que sugiere variabilidad entre los estudios incluidos.

Los resultados presentados sugieren que *la descontaminación selectiva del tracto digestivo (DDS) puede ser efectiva en reducir la incidencia de organismos resistentes a los*

antimicrobianos en pacientes de cuidados intensivos. Específicamente, hay una reducción significativa de cualquier organismo resistente, con una reducción del 36% en comparación con el cuidado estándar. Sin embargo, la reducción de MRSA y VRE no fue estadísticamente significativa, y hubo variabilidad en los resultados entre los estudios. *Ninguno de los tres mostró evidencias estadísticas significativas.*

Aunque se han utilizado en el JAMA 2022¹³ una comparación de diferentes métodos estadísticos utilizados para estimar el riesgo relativo (RR) y sus intervalos de confianza (IC) en el contexto de un meta-análisis (métodos incluyen enfoques bayesianos y frecuentistas), los resultados siguen siendo contradictorios en cuanto a reducción de mortalidad a largo plazo en los estudios incluidos. En siete de los estudios se demuestra aumento de mortalidad a largo plazo (Korinek et al., 1993⁷⁴, Quinio B et al., 1996⁸⁷, Abele-Horn et al., 1997⁷⁵; Verwaest C et al., 1997⁹⁴; Wittekamp B et al., 2018⁴⁵ y Papoti S et al., 2019⁹⁵) y 20 mostraron disminución, pero sólo en 4 de esos (Ulrich C et al., 1989⁹²; Rocha L et al., 1992⁸³; de Jonge E et al., 2003⁷⁷ y de La Cal M et al., 2005⁷⁸), se reporta evidencia estadística significativa entre los dos grupos, más no así en el resto por lo que los intervalos de confianza contienen al 1, en todos esos 16 restantes. ***Lo que no permite asegurar que la DDS es efectiva para la reducción o aumento de mortalidad en pacientes de UCI con enfermedades nosocomiales.***

Analizado el metaanálisis de 2022, presentamos y analizamos el estudio de Tejerina y de La Cal³³, publicado en JAMA del 2023³³

En este estudio presentaron una revisión narrativa de la evidencia más relevante y una actualización de los conceptos fisiopatológicos de control de la infección en los que se fundamenta el uso de la DDS. Recogieron en un resumen el impacto de la DDS sobre las infecciones respiratorias, las bacteriemias y la mortalidad en enfermos con VM: 16 metaanálisis que incluyen un total de 73 ensayos clínicos (ver imagen 9), también reportaron el impacto de la DDS sobre la resistencia antimicrobiana³³ (Tabla 4, 6,7,8).

Tabla 2 Resumen del impacto de la DDS sobre las infecciones respiratorias, las bacteriemias y la mortalidad en enfermos con ventilación mecánica: 16 metaanálisis que incluyen un total de 73 ensayos clínicos

Autor ^a	Año	N.º ECA	Tamaño muestral	Infecciones respiratorias OR (IC 95%)	Bacteriemias OR (IC 95%)	Mortalidad OR (IC 95%)
Vandenbroucke-Grauls, et al. ¹	1991	6	491	0,12 (0,08-0,19)	NR	0,92 (0,45-1,84)
D'Amico, et al. ²	1998	33	5.727	0,35 (0,29-0,41)	NR	0,80 (0,69-0,93)
Safdar, et al. ³	2004	4	259	NR	NR	0,82 (0,22-2,45)
Liberati, et al. ⁴	2004	36	6.922	0,35 (0,29-0,41)	NR	0,78 (0,68-0,89)
Silvestri, et al. ⁵	2005	42	6.075	NR	0,89 (0,16-4,95)	NR
Silvestri, et al. ⁶	2007	51	8.065	NR	0,63 (0,46-0,87)	0,74 (0,61-0,91)
Silvestri, et al. ⁷	2008	54	9.473			
Gramnegativos				0,07 (0,04-0,13)	0,36 (0,22-0,60)	NR
Gra positivos				0,52 (0,34-0,78)	1,03 (0,75 -1,41)	NR
Silvestri, et al. ⁸	2009	21	4.902	NR	NR	0,71 (0,61-0,82)
Liberati, et al. ⁹	2009	36	6.914	0,28 (0,20-0,38)	NR	0,75 (0,65-0,87)
Silvestri, et al. ¹⁰	2010	7	1.270	NR	NR	0,82 (0,51-1,32)
Silvestri, et al. ¹¹	2010	12	2.252	0,54 (0,42-0,69)	NR	NR
Price, et al. ¹²	2014	15	3.912			0,73 (0,64-0,84)
Roquilly, et al. ¹³	2015	30	10.227			0,84 (0,76-0,92)
Plantinga, et al. ¹⁴	2018	6 ^b	17.884			0,82 (0,72-0,93)
Minozzi, et al. ¹⁵	2021	18	5.290	0,43 (0,35-0,53)	NR	0,84 (0,73-0,96)
Hammond, et al. ¹⁶	2022	32	24.389	0,44 (0,36-0,54)	0,68 (0,57-0,81)	0,91 (0,82-0,99)

DDS: descontaminación digestiva selectiva; DOS: descontaminación orofaríngea selectiva; ECA: ensayo clínico aleatorizado; IC: intervalo de confianza; N.º: número; NR: no reportado; OR: odds ratio.

^a Las referencias de los estudios figuran en [material adicional](#).

^b Metaanálisis de datos de pacientes individuales de 6 estudios (DDS: 7718 pacientes, DOS: 6326 pacientes, control 3013 pacientes).

Imagen 10. Resumen del impacto de la DDS sobre las infecciones respiratorias, las bacteriemias y la mortalidad en enfermos con ventilación mecánica. Fuente: Tejerina y De la Cal 2023³³.

De los 16 metaanálisis, 9 reportan reducción de infecciones respiratorias, 2 de los 5 sobre bacteriemias y 10 sobre reducción de la mortalidad con evidencias estadísticas significativas (ver tablas 6,7,8). Así mismo Tejerina y de la Cal 2023³³, muestran un resumen del impacto de la DDS sobre la resistencia microbiana (Imagen 10) y reportan cada estudio relevante en cuanto a mortalidad, bacteriemia e infecciones respiratorias. En la tabla 4, se resaltan los resultados de ese impacto donde se observa el aumento a la resistencia en los estudios reportados³³.

Tabla 4. Estudios que encontraron aumento de resistencia Antimicrobiana en pacientes tratados con DDS/DOS.

Autor/Año	Diseño del Estudio	Tamaño de la Muestra	Resultados
Hammond NE JM et al. 1995	Estudio prospectivo sobre los efectos de la DDS en los patrones de resistencia a los antimicrobianos a largo plazo.	1528	Aumento de las infecciones causadas por Enterobacteriaceae y por Acinetobacter (p=0,05). Reducción del nivel de resistencia a las cefalosporinas de tercera generación (p=0,07). Solo 1 infecciones en 4 años fueron causadas.

Leone M. et al 2003	Estudio de casos y controles durante un periodo de 6 años en pacientes politraumatizados	378 DDS Vs 395 control	Se observó un sobrecrecimiento relativo de cocos grampositivos. La resistencia a la meticilina de <i>Staphylococcus epidermidis</i> aumentó, pero no la resistencia de <i>Staphylococcus aureus</i> . La resistencia de BGN a los betalactámicos y los aminoglucósidos fue la misma en los pacientes con DDS y en el grupo control.
de Jonge E., et al. 2003	Ensayo clínico prospectivo, controlado, aleatorizado y no cegado.	360 casos Vs 360 control	Se produjo colonización por bacterias gramnegativas resistentes a ceftazidima, ciprofloxacino, imipenem, polimixina E o tobramicina en 16% de los pacientes con DDS y en el 26% de los pacientes del grupo de control (p = 0,001). La colonización por enterococos resistentes a la Vancomicina se produjo en el 1% pacientes con DDS Y en el 1% de los Controles (p = 1). Ningún paciente de los 2 grupos estaba colonizado por SARM
Oostdijk EAN et al., 2014	Ensayo cruzado aleatorizado por grupo que compara 12 meses de DDS con 12 meses de DOS en 16 UCIs Holandesas	6040 DDS vs 5957 DOS	DDS y DOS se asociaron con bajos niveles de resistencia a los antibióticos. DDS se asoció con una menor prevalencia de portadores rectales de BGN resistentes a los antibióticos, pero un aumento gradual de los BGN resistentes a los aminoglucósidos en comparación con DOS.
Buitinck S et al. 2019	Estudio de cohortes observacional realizado en un único centro durante un período de 21 años.	14015 (86% DDS)	Las tasas de incidencias de microorganismos resistentes no aumentaron significativamente con el tiempo, pero si lo hicieron las tasas de resistencia medidas en el momento del ingreso para las cefalosporinas, la polimixina B/colistina Y el ciprofloxacino con un aumento del 7,9%

Fuente: Extraído de Tejerina y de La Cal 2023³³. NR: No reportado ECA: Ensayo clínico aleatorizado
 DDS: Descontaminación digestiva selectiva DOS: Descontaminación orofaríngea selectiva
 IC: Intervalo de confianza OR: Odds ratio

Es de resaltar que de los 17 estudios incluidos desde los años 1995 a 2022 sobre resistencia antimicrobiana, sólo 5 de ellos, reportan aumento de resistencia y en uno de ellos aumento de las infecciones causadas por Enterobacteriaceae y por *Acinetobacter* (p=0,05). ***Sin embargo, los otros 12 estudios, muestran un impacto significativo de la DDS sobre la disminución de esa resistencia antimicrobiana (ver tablas 6,7,8).***

A continuación, se presentan 5 estudios relevantes de la literatura que respaldan esta conclusión:

- Hammond NE et al, 1995⁹⁶, aunque observaron un aumento en las infecciones por algunas bacterias específicas, hubo una reducción en la resistencia a las cefalosporinas de tercera generación. El bajo número de infecciones (11 en 4 años) sugiere un impacto limitado en la resistencia general.

- Leone M., et al, 2003³⁷ observaron un aumento en la resistencia a la meticilina en *Staphylococcus epidermidis*, pero no en *Staphylococcus aureus*, y la resistencia de BGN fue similar entre los grupos DDS y control.
- De Jonge E et al., 2003⁷⁷ encontraron una colonización significativamente menor por bacterias gramnegativas resistentes en el grupo DDS en comparación con el grupo de control, aunque la colonización por enterococos resistentes a la vancomicina fue baja en ambos grupos.
- Oostdijk EA et al., 2012⁹⁸ reportaron bajos niveles de resistencia a los antibióticos con DDS y DOS, con una menor prevalencia de portadores de BGN resistentes a los antibióticos en el grupo DDS; pero
- Buitinnk S., et al. 2019⁹⁹ observaron que, aunque las tasas de incidencia de microorganismos resistentes no aumentaron significativamente con el tiempo, hubo un aumento en la resistencia a ciertas clases de antibióticos en el momento del ingreso.

Los estudios anteriores, muestran resultados mixtos en términos de aumento de la resistencia antimicrobiana con el uso de DDS/DOS. Mientras algunos indican un aumento en la resistencia para ciertos patógenos, otros muestran reducciones o impactos limitados e infecciones. Es importante considerar estos resultados en el contexto de cada UCI y paciente para decidir sobre el uso de DDS/DOS.

Los resultados presentados en la tabla 5 extraídos del JAMA 2023³³ muestran la medida de Odds Ratio (OR) con intervalos de confianza del 95% (IC 95%) para evaluar la efectividad de la Descontaminación Digestiva Selectiva (DDS) en la reducción de la mortalidad entre los pacientes en la UCI. El OR mide la probabilidad de un evento (en este caso, la mortalidad) en el grupo tratado con DDS en comparación con el grupo de control. Se han seleccionado estudios de baja efectividad hasta los más efectivos en cuanto a mortalidad.

Tabla 5. *Impacto de la DDS sobre la Mortalidad.*

Autor	Año	Infecciones respiratorias (OR IC 95%)	Mortalidad (OR IC 95%)
Minonzzi, et al.	2021	0,91 (0,82-0,99)	0,95 (0,73-0,96)
Vandenbroucke-Grauls, et al.	1991	0,12 (0,08-0,19)	0,92 (0,45-1,84)
Hammond, et al.	2022	0,44 (0,36-0,54)	0,91 (0,82-0,99)
Roquilly, et al.	2015	0,73 (0,64-0,84)	0,84 (0,76-0,92)
Plantinga, et al.	2018	0,43 (0,35-0,53)	0,82 (0,72-0,93)
D'Amico, et al.	1998	0,35 (0,29-0,41)	0,80 (0,69-0,93)
Liberati, et al.	2004	0,35 (0,29-0,41)	0,78 (0,68-0,89)
Silvestri, et al.	2008	0,63 (0,46-0,87)	0,74 (0,61-0,91)
Liberati, et al.	2010	0,52 (0,34-0,78)	0,71 (0,61-0,82)

Fuente: Extraído de Tejerina y de La Cal 2023³³.

Resultados Globales Sobre Mortalidad de Tejerina y de La Cal

Estudios como los de Roquilly, et al. 2015¹⁰¹ con un OR de 0,84; Silvestri, et al. 2009³¹ con un OR 0,74 y Liberati, et al. 2004⁶⁷ con un OR de 0,78 muestran una reducción más fuerte y significativa en la mortalidad.

En términos globales, la DDS parece ser efectiva en la reducción de la mortalidad en pacientes de la UCI, con 8 estudios mostrando reducciones estadísticamente significativas en las tasas de mortalidad. Aunque algunos presentan resultados menos concluyentes, la mayoría de la evidencia sugiere que *la DDS puede proporcionar un beneficio clínico relevante, disminuyendo la probabilidad de mortalidad entre los pacientes tratados.*

Finalmente, Tejerina y de La Cal 2023³³ encontraron que la enfermedad crítica y las intervenciones médicas usadas en su tratamiento favorecen el sobrecrecimiento de la flora intestinal patógena, la colonización y la infección. En pacientes críticos, la DDS permite erradicar los MPP del tracto intestinal, disminuye la incidencia de infecciones y probablemente reduce la mortalidad. Por tanto, recomiendan el uso de DDS en pacientes críticos con ventilación mecánica durante más de 48 horas, mediante la correcta aplicación de sus 4 componentes. **La modificación**

del régimen mediante la omisión de uno o más componentes no es, por definición, el empleo de la estrategia DDS y reduce su eficacia. Dado que el régimen tradicional de la DDS no está dirigido a SARM y a ERV, recomiendan ajustar la fórmula de los antimicrobianos de la DDS mediante la adición de vancomicina en las UCI con una alta endemicidad de estas infecciones por grampositivos. De igual modo, recomiendan la modificación de la fórmula de la DDS en pacientes portadores de MPP resistentes y, de acuerdo con la flora prevalente. Sin embargo, una las principales barreras para la adopción de la DDS es que el uso generalizado de antibióticos pueda favorecer la aparición de organismos resistentes, a pesar de que la evidencia disponible no aporta pruebas que respalden esta preocupación³³.

Un estudio reciente que estudia la resistencia a los antimicrobianos es de Rodríguez A., et al 2024¹⁰⁵. Comparan la tasa de resistencia a los antimicrobianos y su relación con el consumo de antibióticos en dos Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) separadas del mismo hospital, una con y otra sin descontaminación selectiva del tracto digestivo (DDS). Realizaron un estudio retrospectivo en las dos UCI del Hospital Universitario Araba. Los pacientes traumatológicos y neuroquirúrgicos ingresan en la UCI DDS-UCI, y los pacientes de cirugía digestiva general ingresan en la UCI no DDS-UCI. Entre 2014 y 2018 se analizó el número de aislamientos y las tendencias de resistencia bacteriana de 47 combinaciones de antimicrobianos y microorganismos. Estimaron el consumo de antimicrobianos en ambas UCI.

También se compararon las tasas de resistencia con las descritas en el registro nacional español ENVIN-HELICS. Los resultados indican que en la UCI con protocolo DDS se observó una disminución significativa de la resistencia de *E. coli* a amoxicilina/ácido clavulánico y de la resistencia de *E. Faecalis* a altas concentraciones de gentamicina y de estreptomina. También se detectó un aumento significativo de la resistencia de *Staphylococcus coagulasa negativo* (CoNS) a linezolid en la UCI sin DDS. En general, el nivel de resistencia en la UCI DDS fue menor o del mismo orden que en la UCI sin DDS y que el reportado en el registro nacional español. Por tanto, la DDS no tuvo un impacto clínicamente relevante en la aparición y propagación de la resistencia, ni en el uso general de antimicrobianos sistémicos. El tipo de paciente más que el protocolo DDS condiciona la ecología y por tanto la tasa de resistencia en las UCI¹⁰⁵.

Como hemos expuesto a través de los estudios analizados y discutidos en los apartados anteriores, la administración de la DDS es una práctica segura. Sin embargo, hemos encontrado entre ellos, algunas diferencias donde se exponen los **pros y contras** sobre el uso de la DDS.

La última revisión de la base datos Cochrane concluye que no se puede sacar ninguna conclusión sobre los efectos adversos de la DDS (trastornos gastrointestinales o reacciones alérgicas), ya que se comunicaron poco y con datos escasos. Esta revisión que abarca 36 ensayos, encontró que la DDS estaba asociada con una reducción de las tasas de neumonía y una menor mortalidad general.

A pesar de la robusta evidencia que respalda su eficacia, la adopción de la DDS en la práctica clínica sigue siendo limitada. Las principales barreras identificadas en Cochrane incluyen preocupaciones sobre la resistencia a los antibióticos, la percepción de baja prioridad clínica de la DDS y la necesidad de consenso entre los profesionales de la salud sobre su implementación. Algunos clínicos, particularmente microbiólogos y farmacéuticos de la UCI, expresan preocupaciones sobre el potencial aumento de la resistencia a los antibióticos como resultado del uso generalizado de la DDS⁶⁴. La base de evidencia de Daneman et al. 2013⁶⁴ para la DDS incluye 12 metaanálisis de 36 ensayos controlados aleatorios, ilustrando sus potenciales beneficios en la reducción de las tasas de infección y la mejora de los resultados en pacientes de la UCI.

Un estudio Delphi internacional buscó captar las opiniones de los principales interesados, incluidos médicos de la UCI, farmacéuticos, líderes clínicos y microbiólogos, sobre la DDS. El estudio encontró que, aunque había un acuerdo moderado sobre los beneficios de la DDS, persistían las preocupaciones sobre la resistencia a los antibióticos y la necesidad de más investigaciones de alta calidad. Los participantes indicaron la necesidad de ensayos adicionales para abordar estas preocupaciones y proporcionar datos más generalizables y válidos¹⁰³. Los participantes estuvieron de acuerdo en gran medida con que la DDS puede aumentar la resistencia a los antibióticos. Sobre si la DDS aumentaría las infecciones por *Clostridium difficile* en la UCI (Mediana: 8, IQR: 6 a 8), existió una preocupación significativa debido al uso de DDS. En relación con la decisión de adoptar DDS, reportaron que se requiere una revisión y evaluación de la mejor evidencia disponible (Mediana: 8, IQR: 7 a 9) y depende de la necesidad de basarse en datos científicos sólidos y eso requiere acuerdos sobre qué pacientes la recibirán (Mediana: 8, IQR: 7 a 9). Concluyeron indicando que la investigación hasta la fecha no ha abordado adecuadamente las preocupaciones sobre la resistencia a los antibióticos y el uso de la DDS (Mediana: 8, IQR: 7 a 9) (Cuthbertson et al.)¹⁰³.

Por otra parte, Wittekamp et al. 2018¹³ han comunicado el fracaso de aplicar la combinación de antimicrobianos descrita originalmente en la prevención de bacteriemias. En un ECA con asignación aleatoria de «cluster», de gran tamaño muestral, la DDS no logró una

reducción de bacteriemias causadas por BGNMR en comparación con el cuidado estándar en 4.333 pacientes; el Hazard ratio ajustada fue 0,70 (IC 95%: 0,43-1,14). Las críticas publicadas de este estudio fueron la ausencia del uso rutinario de antibióticos sistémicos durante los primeros días de estancia en la UCI y la no adaptación de la composición de la DDS a los patrones específicos de sensibilidad de los microorganismos aislados, lo que explicaría la alta prevalencia (14,8%) de cultivos rectales con crecimiento de BGN tras 14 días de administración de DDS¹³.

Minozzi et al. 2021³⁴, presentaron una actualización de una revisión publicada por primera vez en 1997 y actualizada en 2002, 2004 y 2009. Se incluyeron un total de 41 ensayos con 11 004 participantes. Al distinguir las UCI con baja prevalencia de resistencia a los antibióticos de las UCI con una prevalencia de resistencia moderada a alta, tres estudios aleatorios grupales resaltaron que, en entornos con baja prevalencia de resistencia a los antibióticos, la DDS se ha asociado consistentemente con mejores resultados para los pacientes (de Jonge 2003⁷⁷; de Smet 2009⁷⁹; Oostdijk 2014¹⁰⁴). Estos beneficios no se confirmaron en un gran estudio internacional aleatorio por grupos en entornos con prevalencia moderada a alta de resistencia a los antibióticos, donde aún está por verse la relevancia clínica de la DDS en los resultados de los pacientes (Wittekamp 2018⁴⁵).

Según los análisis mostrados en los párrafos precedentes y que se recogen en las tablas (6,7,8), son muchas las investigaciones que apuntan al **efecto positivo de la DDS** para la reducción de infecciones nosocomiales en pacientes ingresados a UCI (Oostdijk et al 2013⁹⁸, Ochoa-Aedella et al. 2011¹⁰⁶, Leone et al 2003³⁷, Houben et al 2014¹⁰⁵, Zansdtra et al, 2013¹⁰⁸; Daneman et al, 2013⁶⁴, Kollef M, 2004¹⁰⁹, Sánchez-Ramírez, 2018²⁶, Buitinck, 2019⁹⁹) argumentando que existe baja resistencia a antibióticos.

Otros que pronuncian **rechazo a su aplicación** (Halaby et al., 2013¹¹⁰, Brink et al. 2013¹¹¹, Vincent VL, 2013¹¹²; Lübbert et al., 2013¹¹³; Van S. et al., 2008¹¹⁴, Bassetti et al., 2014¹¹⁵, Wittekamp et al. 2015¹¹⁶, 2018⁴⁵) argumentan que favorece la aparición de resistencias a los antibióticos como Tobramicina y que la resistencia a colistina de enterobacterias BLEE surge después de iniciar la DDS¹¹⁰; aparición de CPN en enterobacterias y de la selección de cepas con resistencia a la Colistina como consecuencia de la DDS¹¹¹. Argumentan que el uso de Colistina no sólo falla para prevenir la colonización por enterobacterias productoras de BLEE, sino que aumentó la resistencia, observando que la DDS produjo un aumento del 19% de resistencia a la Colistina y 45% a gentamicina. Concluyen en no usar DDS ni a corto ni a largo plazo para

tratamientos de brotes de BMRs ya que la Colistina y los aminoglucósidos debían reservarse para los brotes de KPC.

Los que posicionan una **postura crítica acerca de algunos resultados de los que no están a favor** (Mol, M., et al., 2008²¹; Halaby et al., 2013¹¹⁰, Silvestri et al., 2013¹¹⁷, Cuthbertson B., et al. 2013¹⁰³; Rodríguez A., 2024¹⁰⁵) reportan que sus hallazgos contrastan con la creencia general de que la tobramicina no se absorbe en el tracto gastrointestinal y que la DDS puede usarse de manera segura en todos los pacientes²¹. Por otra parte, argumentan que las dosis inadecuadas de antimicrobianos enterales en el protocolo DDS son las responsables del fallo para prevenir la colonización por *Klebsiella Pneumonie*, con el riesgo de que se volviera resistente a la Colistina. Finalmente, la DDS no tuvo un impacto clínicamente relevante en la aparición y propagación de la resistencia, ni en el uso general de antimicrobianos sistémicos^{103,105}.

Los que tienen una **tendencia neutral** (Hammond NE, 2022¹³) donde no hubo pruebas de que la DDS se asociara con un aumento de la incidencia de organismos resistentes a los antimicrobianos; sin embargo, los datos disponibles sobre la incidencia de cultivos positivos de organismos resistentes a los antimicrobianos no eran susceptibles de agrupación y, por tanto, el grado de certeza era muy bajo.

A continuación, se presentan 3 tablas que resumen los resultados relevantes en cuanto incidencia de la DDS sobre mortalidad, resistencia, toxicidad, NAVM, bacteriemia, ITU y BMR clasificados por años: desde 1987 a 2009 (tabla 6); desde 2011 a 2016 (tabla 7) y del 2017 al 2024 (tabla 8) y que permiten inferir un análisis de los mostrados de forma global en los apartados anteriores.

Tabla 6. Incidencia de la DDS sobre mortalidad, resistencia, toxicidad, NAVM, bacteriemia, ITU y BMR desde 1987 a 2009.

Autor	NAVM	ITU-SU	Bacteriemia	BMR	Resistencia	Toxicidad	Mortalidad
Unertl et al., 1987 70	0.12(0.02-0.84)				No reportaron aumento		0.88(0.32-2.40)
Kerver et al., 1988 71	0.14(0.07-0.31)		0.53(0.33-0.87)		No reportaron aumento		0.90 (0.49-1.65)
Ulrich C et al 1987 92							Reducción de mortalidad
Rodríguez-Roldán et al., 1990 90	0.05(0.00-0.70)				No reportaron aumento		0.92(0.31-2.73)
Blair et al., 1991 72	0.33(0.13-0.86) Menor duración de VM		Menor incidencia de bacteriemia		Aumento de resistencia		0.79(0.49-1.28)
Vandenbroucke-Grauls, et al. 1991 100							(OR 0,92; IC 95% 0,45-1,84)
Aerdt et al., 1991 73	0.11(0.01-1.71)				No reportaron aumento significativo resistencia bacteriana		0.76(0.17-3.41)
Cockerill et al., 1992 91	Menor duración de la ventilación y reducción de IN		Menor incidencia				0.69(0.34-1.38)
Rocha L. et al., 1992 83	0.32(0.15-0.60)						Reducción de la mortalidad
Korinek et al., 1993 74	0.46(0.25-0.83)						1.27(0.78-2.09)
Langlois-Karaga et al. 1995 82	0.53(0.32-0.88)		0.51(0.28-0.93)				
Hammond NE JM et al. 1995 96					Reducción del nivel de resistencia a (p=0,07).		
Quinio B., et al. 1996 87	0.49(0.31-0.76)						Reducción de mortalidad
Palomar M., et al., 1997 88	0.34(0.16-0.72)						
Verwaest C., et al. 1997 94	0.62(0.43-0.90)						Reducción de mortalidad
Abele-Horn et al., 1997 75	0.48(0.26-0.89) comparado con el control.						1.14(0.44-2.97)
Sanchez Garcia et al., 1998 80	0.39(0.23-0.67)				aumento resistencia bacteriana	aumentó la resistencia a ciertos antibióticos	0.83(0.63-1.09)

D'Amico 1998 66						(OR 0,80; IC 95% 0,69-0,93)
Bergmans et al., 2001 76	0.38(0.19-0.74)					0.94(0.74-1.21)
de Jonge et al., 2003 77	Reducción significativa en NAVM con un RR favorable.		Menor colonización con bacterias.			0.78(0.63-0.96)
Leone et al 2003 37	Reducción de IN con DDS		Sobrecrecimiento relativo de cocos grampositivos.	Colonización por bacterias gramnegativas	Baja resistencia a antibióticos	
de La Cal et al., 2005 78	Menor incidencia de		Sin inf			0.41(0.17-0.97)
de Smet et al., 2009 79	Reducción de NAVM. Duración más corta de la ventilación mecánica		Menor bacteriemia			1(0.88-1.13)
Kruger et al 2002 85			0.38(0.21-0.70)			0.89(0.73-1.10)
Stoutenbeek et al 2007 86	0.41(0.25-0.68)					0.95(0.65-1.38)
Camus C., et al. 2005 84	0.37(0.17-0.80)				Reducción de resistencia	
Pneumatikos I et al. 2002 89	0.30(0.13-0.72)					
Silvestri et al 2005 27			reducen la infección por hongos (0,32; 0,19-0,53), pero no la fungemia. (0,89, 0,16-4,95).			Reduce mortalidad
Mol, M 2008 21						Puede provocar concentraciones tóxicas
Van S. et al., 2008 114					Resistencia a los antibióticos	
Kollef M, 2004 109	Reduce infección					baja resistencia a antibióticos
Liberati 2004 67						(OR 0,78; IC 95% 0,68-0,89)
Liberati 2009 68	reduce infecciones					(OR 0,71; IC 95% 0,61-0,82)
Silvestri 2007 69			Reduce bacteriemia en sangre			Reduce mortalidad
Silvestri 2009 31			Reduce bacteriemia			(OR 0,74; IC 95% 0,61-0,91)

Tabla 7. Incidencia de la DDS sobre mortalidad, resistencia, toxicidad, NAVM, bacteriemia, ITU y BMR desde 2011 a 2015

Autor	NAVM	ITU-SU	Bacteriemia	BMR	Resistencia	Toxicidad	Mortalidad
Oostdijk EA et al., 2012 98	Reduce infección	Reduce IN			Reduce resistencia	Bajo uso de antibiótico	(OR 0,84; IC 95% 0,76-0,92)
Roquilly, et al. 2015 101					No tuvo un impacto clínicamente relevante		
Cuthbertson et al. 2013 103					Bajos niveles de resistencia		
Oostdijk 2014 104			Aumento gradual de los BGN		Son poco frecuentes		
Ochoa-Aedella et al. 2011 106	Reduce infección						
Houben et al 2014 105	Reduce infección						
Zansdtra et al, 2013 108	Reduce infección						
Halaby et al., 2013 110					Favorece la aparición de resistencias		
Brink et al. 2013 111					Resistencia a la Colistina		
Vincent VL, 2013 112			falló para prevenir la colonización		Aumentó la resistencia		
Lübbert et al., 2013 113					Aumento de resistencia		
Basseti et al., 2014 115			No previene la colonización	No utilizar DDS con brotes de GMR	aumentó la resistencia		
Wittekamp et al. 2015 116					Resistencia a Colistina y Tobramicina		
Daneman et al 2013 64	Reduce infección		Reducción de bacilos gramnegativos (0,58, 0,46-0,72)) con DDS				
De Smet et al. 2011 63			Se redujo en DDS más que en DOS	Baja colonización			
Liberati et al 2013 117					DDS promueve la resistencia		
Silvestri et al 2013 117				Dosis inadecuadas en el protocolo DDS falla para prevenir la colonización.			

Tabla 8. Incidencia de la DDS sobre mortalidad, resistencia, toxicidad, NAVM, bacteriemia, ITU y BMR desde 2017 a 2024.

Autor	NAVM	ITU-SU	Bacteriemia	BMR	Resistencia	Toxicidad	Mortalidad
Wittekamp et al., 2018 45	Reducción en la duración de la ventilación mecánica.		Menor incidencia de infecciones	N logró una reducción	Resistencia a los antibióticos.		1.04 (0.97-1.11)
Hammond NE et al.2022 (SuDDICU) 13	Previene infecciones nosocomiales		0.67(0.35-1.26)				0.93(0.82-1.04)
Oudemads-van Straaten, H., et al., 2020 65			Reduce el número de infecciones por hongos y gramnegativos			Se encontró	Reduce la mortalidad
Sánchez-Ramírez et al. 2018 26	reducción (P < 0,001) (NAV) (RR, 0,43; IC del 95 %, 0,32-0,59)		(BS) (RR, 0,35; IC del 95 %, 0,24-0,52).		reducción significativa (P <0,001)	disminución en el consumo de antimicrobianos	
SuDDICU, 2022 93					Reducción		
Buitinck S et al.2019 99	Reduce infección		No aumentaron		aumento en la resistencia		
Papoti S 2019 95							Reducción de mortalidad (OR 0,95; IC 95% 0,73-0,96)
Minonzzi, et al. 2021 34							(OR 0,82; IC 95% 0,72-0,93)
Plantinga, et al. 2018 102							
Dubourg et al. 2020 57		promueven que la vejiga no es estéril.			resistencia bacteriana		
Tejerina y de La Cal 2023 33	Uso de DDS mediante.	disminuye la incidencia		Favorece la aparición			Reduce la mortalidad
Rodríguez A., et al 2024 105		prevención de la colonización			impacto clínicamente relevante		
Mestrovic T et al., 2020 52						las dosis fueron seguras y no producen toxicidad secundaria	
Finucane T et al., 2017 53		Relación entre el tracto urinario y la microbiota					
Price Travis, et al., 2018 55		limitaciones principales para la descripción de la ITU:					
Hurley J. 2019 127			protección contra la bacteriemia (OR 0,72; IC del 95 % 0,65-0,81).				

Expuesta la teoría y las investigaciones donde se adscribe el estudio que se presenta en este informe, se enuncian las Hipótesis de Investigación y los Objetivos.

2 OBJETIVOS E HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN

2.1. Objetivo General

Evaluar el impacto de la DDS sobre las infecciones nosocomiales (NAVM, ITU-SU, bacteriemia primaria y secundaria), incluyendo las producidas por microorganismos multirresistentes, en pacientes ingresados en UCI, que reciben terapia de Reemplazo Renal Continua (TRRC). Para ello se llevará a cabo un estudio multicéntrico en 2 hospitales terciarios, y se comparará las incidencias de dichas infecciones en 2 cohortes de pacientes con TRRC, cuya única diferencia radica en la exposición a DDS o no.

El objetivo se plantea en virtud de la aparición recurrente de infecciones nosocomiales en los pacientes que ingresan a UCI como se ha evidenciado en la revisión de los EPIC, EPICII, Silvestri et al.2005²⁷, Sánchez 2015²⁸, Hammond NE et al 2022¹³ y más recientemente Tejerina y de La Cal 2023³³ que, aunque se ha demostrado una reducción significativa a través de la media profiláctica DDS, sigue siendo un problema de salud global especialmente en España según el Programa ENVIN-Helics 2023⁵⁰.

2.2. Objetivos Secundarios

- 2.2.1. Se ha discutido en la literatura que los pacientes con TRRC tienen más propensión de adquirir infecciones nosocomiales (IN), en particular ITU-SU (47% de los casos), infecciones del torrente sanguíneo (28%), neumonía (9%) y bacteriemia, por tal razón un objetivo secundario es analizar las infecciones nosocomiales NAVM, ITU-SU, bacteriemia secundaria y la bacteriemia asociada a catéter en los pacientes con indicación de TRRC que ingresan en UCI.
- 2.2.2. Comparar la tasa de incidencia de las infecciones nosocomiales entre los dos grupos de pacientes (con DDS y sin DDS).
- 2.2.3. Determinar los pacientes infectados tras TRRC y llevar a cabo un estudio comparativo frente a los que no se infectaron.
- 2.2.4. Establecer los factores de riesgo evitables que predisponen para infecciones nosocomiales.

- 2.2.5. Determinar los factores asociados a mortalidad en pacientes con infección tras TRRC.
- 2.2.6. Evaluar la supervivencia en ambos grupos (DDS y no DDS), entendiendo tiempo supervivencia como al que transcurre entre el inicio de la TRRC y la incidencia de una infección nosocomial.

2.3. Hipótesis de Investigación

H_a: Los pacientes de UCI que reciben terapia renal sustitutiva en un ambiente con medida profiláctica DDS tendrán una tasa de incidencia de infecciones nosocomiales menor que aquellos que están sin ambiente DDS.

H₀: Los pacientes de UCI que reciben terapia renal sustitutiva en un ambiente con medida profiláctica DDS tendrán una tasa de incidencia de infecciones nosocomiales mayor o igual que aquellos que están sin ambiente DDS.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1 Métodos Estadísticos

Es un estudio observacional de cohorte prospectivo multicéntrico, en el que se incluyeron 140 pacientes ingresados en UCI, con una potencia del 80% (1-beta). El análisis estadístico se realizó con el software versión 4.2.1 (Dean C. y Lawless J. F. 1989¹¹⁸).

Se incluyeron pacientes ingresados en UCI que reciben terapia renal sustitutiva (de cualquier modalidad e indicación), siendo la cohorte control perteneciente al Hospital Universitario Insular en el que los pacientes no reciben DDS; y la cohorte de casos del Hospital Universitario Doctor Negrín que sí reciben DDS. Se estudió la tasa de colonizaciones y de infecciones nosocomiales en ambos grupos, incluyendo por BMR, y se compararon; también se determinaron los factores de riesgo asociadas a TRRC. Cuando un paciente (o familiar de 1º grado) firmen el consentimiento informado de inclusión en el estudio, será reclutado.

- Criterio de inclusión en Hospital Insular: Paciente mayor de 18 años, ingresado en UCI con TRRC y una duración de terapia >48 horas.
- Criterio de inclusión en Hospital Dr. Negrín: Paciente mayor de 18 años, ingresado en UMI con TRRC (duración de terapia > 48 horas) y DDS.
- Criterios de exclusión: a) Sepsis o Shock séptico al ingreso en la UCI y b) Duración de TRRC ≤ 48 horas.

Para ambos grupos, en el análisis univariado, las variables categóricas se expresaron con frecuencia y porcentaje. Las variables continuas se formularon con media y desviación estándar (DE) cuando los datos siguieron una distribución normal, o con mediana y rango intercuartílico (IQR) cuando la distribución no era normal. Los porcentajes se compararon, según correspondía, utilizando la prueba de Chi-cuadrado (χ^2) o la prueba exacta de Fisher. Las medias de ambos grupos se compararon mediante la prueba t. Las medianas se compararon utilizando la prueba de Wilcoxon para variables independientes. La significancia se estimó con $p < 0.05$ para todos los casos.

Se realizó análisis de regresión logística multivariada: 1) Para identificar los factores que mantienen una asociación independiente con INFECTRRC (infección en terapia de depuración extrarrenal), y 2) Para identificar los factores que mantienen asociación con INFECTRRC según supervivencia. Las variables que mostraron una asociación significativa con el resultado en el

análisis univariado se incluyeron en el análisis multivariado. Las variables se seleccionaron en base al mejor subconjunto de la regresión. Los modelos encontrados se resumieron con valores p (prueba de razón de verosimilitud) y odds ratio, los cuales se estimaron con un intervalo de confianza al 95%.

Para el estudio de las incidencias por 1,000 días de exposición se consideraron k cohortes ($K=6$) determinadas por el uso de la DDS, utilizando 1 para el grupo que se le aplicó DDS y 0 para el otro y los años 2019, 2020 y 2021. Para cada cohorte, se obtuvieron los días de exposición (ventilación mecánica, catéter urinario, catéter venoso central y estancia en UCI) y las incidencias de los siguientes tipos de infecciones: neumonía nosocomial, infección urinaria, bacteriemia relacionada con catéter, bacteriemia secundaria y gérmenes multirresistentes. El estudio comenzó el 1 de enero del 2019 y culminó el 31 de diciembre del 2021.

Estimamos las funciones de supervivencia $S(t, SDD)$ utilizando el método de Kaplan-Meier y las comparamos utilizando el test de Mantel-Haenzel Log-rank. De las funciones estimadas obtenemos las estimaciones de las medianas para cada uno de los regímenes de DDS. **Se consideró como tiempo hasta la infección nosocomial en pacientes con TRRC, al que transcurre entre el inicio de la TRRC y la incidencia de una infección nosocomial.**

3.2 Selección de la muestra

La medida profiláctica DDS se aplicó a 81 pacientes que precisaron intubación orotraqueal >48 horas, así como en pacientes con disminución del nivel de conciencia, quemados, neutropénicos y aquellos con colonización previa por un BMR y que fueran pacientes de la UCI del Hospital Universitario Dr. Negrín; y no se les aplicó DDS a 59 pacientes con las mismas características, pero en la UCI del Hospital Universitario Insular. Los grupos muestrales que se analizaron se exponen a continuación:

- *Análisis univariado para comparar ambos (si DDS y no DDS) grupos por características demográficas, clínicas y funcionales*
 - Grupo 1: 81 pacientes (si DDS)
 - Grupo 2: 59 pacientes (no DDS)
- *Análisis univariado para comparar ambos grupos (infectados y no infectados-INFECTRRC) por características demográficas, clínicas y funcionales*

- Grupo 1: 45 (si infectados)
- Grupo 2: 95 (no infectados).
- *Análisis univariado para comparar ambos grupos (vivos y fallecidos) por las características demográficas, clínicas y funcionales.*
 - Grupo 1: 66 (vivos)
 - Grupo 2: 74 (fallecidos)
- *Análisis Multivariado para Infección por TRRC*
- *Análisis multivariado por INFECTRRC según supervivencia.*

Será imprescindible la firma del consentimiento informado (ver Anexo 2) para la inclusión del paciente en el estudio y el tratamiento de los datos:

- Se garantiza el anonimato de cada paciente durante todo el proceso
- No se reflejarán números identificativos de ningún paciente en la base de datos
- No se realizará ningún tipo de intervención, se recogerán los datos que deriven de la rutina práctica clínica.

3.3 Variables de Estudio y Criterios Clínicos

3.3.1 Infecciones Nosocomiales (IN)

Según el Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial en Unidades de Cuidados Intensivos (ENVIN-UCI), las principales IN son la neumonía asociada a ventilación mecánica, la infección urinaria asociada a sondaje uretral y la bacteriemia primaria y relacionada con catéter. La infección nosocomial (IN) en su definición tradicional es aquella que aparece durante el ingreso hospitalario, que se manifiesta transcurridas 72h o más del ingreso del paciente en el hospital, y que en el momento de ingreso del paciente no estaba presente ni en período de incubación, pero en la actualidad se extiende también a la que se relaciona con los cuidados sanitarios en un sentido amplio⁵⁰. A continuación vamos a definir los criterios diagnósticos utilizados para cada una de las infecciones:

3.3.1.1 Neumonía Adquirida en UCI

En pacientes sin enfermedad cardiaca o pulmonar basta con una placa de tórax o un TAC positivos. Dos o más sucesivas radiografías de tórax o TAC con una imagen sugestiva de neumonía para pacientes con enfermedad cardiaca subyacente o enfermedad pulmonar;

y al menos uno de los siguientes:

- Fiebre $>38^{\circ}$ C sin otro origen,
- Leucopenia ($<4.000 \text{ mm}^3$) o leucocitosis ($\geq 12.000 /\text{mm}^3$).

y al menos uno de los siguientes:

(al menos dos si sólo neumonía clínica = criterios N4 y N5)

- Aparición de esputo purulento, o cambio en las características del esputo (color, olor, cantidad, consistencia),
- Tos o disnea o taquipnea,
- Auscultación sugestiva: crepitantes, roncus, sibilancias,
- Deterioro del intercambio gaseoso (desaturación de O_2 o aumento de las demandas de oxígeno o de la demanda ventilatoria).

Y según el método diagnóstico utilizado

Diagnóstico bacteriológico realizado mediante:

- Cultivo cuantitativo positivo a partir de una muestra mínimamente contaminada del tracto respiratorio inferior (TRI) → **N1**
 - Lavado broncoalveolar (LBA) con un cutoff de $\geq 104 \text{ ufc/ml}$ o $\geq 5\%$ de células conteniendo bacterias intracelulares al examen microscópico directo en muestra de LBA (clasificado en la categoría diagnóstica LBA).
 - Cepillo protegido (CP Wimberley) con un cutoff de $\geq 103 \text{ ufc/ml}$.
 - Aspirado distal protegido (ADP) con un cutoff de $\geq 103 \text{ ufc/ml}$.
- Cultivo cuantitativo positivo a partir de una muestra posiblemente contaminada del Tri (aspirado endotraqueal) → **N2**
 - Cultivo cuantitativo de muestra del TRI (aspirado endotraqueal) con un cutoff de 10^6 ufc/ml .
- Métodos microbiológicos alternativos → **N3**
 - Hemocultivo positivo no relacionado con otro foco de infección.
 - Crecimiento positivo en cultivo de líquido pleural.

- Punción aspirativa positiva pleural o de absceso pulmonar.
- Evidencia de neumonía en examen histológico pulmonar.
- Diagnóstico positivo de neumonía por virus o microorganismos particulares (Legionella, Aspergillus, Mycobacteria, Mycoplasma, Pneumocystis jirovecii)
- Detección positiva de antígeno viral o anticuerpos a partir de secreciones respiratorias ((EIA, FAMA, Shell vial assay, PCR)
- Examen directo positivo o cultivo positivo de secreciones bronquiales o tejido
- Seroconversión (ex: virus influenza, Legionella, Chlamydia)
- Detección de antígenos en orina (Legionella o Neumococo)
- Cultivo positivo de esputo o no-cuantitativo de muestra de TR → N4
- Sin microbiología positiva → N5

3.3.1.2 ITU-SU: Infección Urinaria Asociada a Sondaje Urinario

Los signos clínicos y/o microbiológicos necesarios para el diagnóstico de Infección Urinaria no deben estar presentes en el momento del sondaje urinario, ya que no podría atribuirse al dispositivo invasivo. Los criterios diagnósticos frecuentemente utilizados son:

- **Criterios Clínicos**

Debe de cumplir al menos uno de los siguientes síntomas o signos:

- a. Fiebre $> 38^{\circ}$ (sin otros focos posibles).
- b. Tensión en zona suprapúbica o urgencia urinaria.
- c. Piuria: ≥ 10 leucocitos/ mL. o ≥ 3 leucocitos/ mL. a la inspección de una muestra de orina no centrifugada con un objetivo de gran aumento.

- **Criterios Microbiológicos**

- a. Pacientes sin tratamiento antibiótico: Cultivo de orina: con aislamiento de $> 10^5$ ufc/mL de no más de dos microorganismos.
- b. Pacientes con tratamiento antibiótico: Cultivo de orina con aislamiento en un urocultivo de $< 10^5$ ufc/mL de un único microorganismo.

En general, cuando se aísla más de un microorganismo en el urocultivo se considera que la muestra está contaminada y por lo tanto se debe repetir el urocultivo.

3.3.1.3 Bacteriemia

Un hemocultivo positivo para un patógeno reconocido, o el paciente presenta al menos uno de los siguientes signos o síntomas:

- Fiebre ($>38^{\circ}$ C), escalofríos, o hipotensión y dos hemocultivos positivos a un microorganismo contaminante cutáneo habitual (a partir de dos muestras de sangre diferentes extraídas dentro de un intervalo de 48 horas) más síntomas clínicos.
- Contaminantes cutáneos: *Staphylococcus coagulasa negativo* (*Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprophyticus*, etc), *Micrococcus* sp., *Propionibacterium acnes*., *Bacillus* sp., *Corynebacterium* sp.

Dentro de esta infección, es conveniente definir:

- **Bacteriemia Relacionada con el Catéter:** El diagnóstico puede hacerse con o sin retirada de la línea venosa.
 - **Con retirada:** Aislamiento del mismo microorganismo (especie e idéntico antibiograma) en hemocultivo extraído de vena periférica y en un cultivo cuantitativo o semicuantitativo de punta de catéter en un paciente con cuadro clínico de sepsis, y sin otro foco aparente de infección. En caso de *Staphylococcus coagulasa negativo* (SCN) se exigirá el aislamiento del microorganismo al menos en dos 2 frascos de hemocultivos periféricos. También se debe considerar bacteriemia relacionada con catéter si el hemocultivo es positivo y el paciente mejora clínicamente en las 48 horas siguientes tras la retirada del catéter.
 - **Sin retirada:** Cuadro clínico de sepsis, sin otro foco aparente de infección, en el que se aísla el mismo microorganismo en hemocultivos simultáneos cuantitativos en una proporción superior o igual a 5:1 en las muestras extraídas a través de catéter respecto a las obtenidas por venopunción.
- **Bacteriemia (o Fungemia o Viremia) Secundaria:** Cuadro clínico de sepsis, en el que se aísla uno o más microorganismos en uno o más hemocultivos en un paciente con un foco de infección conocido, siempre que exista:

- Coincidencia entre los microorganismos aislados en el foco de infección y en el hemocultivo;
- En ausencia de microorganismos en la infección conocida, si los microorganismos aislados en el hemocultivo son compatibles con el foco de infección (Por ejemplo: Bacteroides Fragilis en sangre y foco de infección abdominal)
- La bacteriemia relacionada con los líquidos de infusión se considera secundaria.

3.3.1.4. Bacterias Multirresistentes

Esta lista de patógenos ha sido ampliamente explicada en la sección 1.2.4 de este manuscrito.

3.3.2 *Infección por TRRC*

La TRRC como una terapia es un factor de riesgo para el desarrollo de infecciones nosocomiales destacando bacteriemias primaria y secundaria, neumonía asociada a ventilación mecánica (NAVM) y las infecciones del tracto urinario (ITU) asociadas a la HD.

3.3.3 *Enfermedad Vascular Periférica*

Consiste en un daño u obstrucción en los vasos sanguíneos más alejados del corazón: las arterias y venas periféricas. Los criterios diagnósticos más utilizados son una combinación de: clínicos (índice tobillo-brazo, ABI por sus siglas en inglés), analíticos y radiológicos (fundamentalmente ecográficos o angiográficos).

3.3.4 *Edad por Año*

Número exacto de años que ha cumplido una persona.

3.3.5 *Fracaso Renal Resuelto*

Fracaso renal resuelto al alta de UCI.

3.3.6 Corticoides en UCI

Hemos considerado el uso de corticoides en UCI en las siguientes situaciones, en función a las recomendaciones revisadas en la literatura ^{119,120}:

- En caso de shock séptico en pacientes que no responden a fluidoterapia ni a dosis moderadas-elevadas de vasopresores, se utilizó hidrocortisona intravenosa <400 mg/día durante ≥ 3 días a dosis plenas.
- Uso de metilprednisolona intravenosa 1 mg/kg/día en pacientes con síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) precoz (hasta el 7º día desde su inicio) moderado-severo ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$); y en SDRA tardío (después del 6º día de inicio), metilprednisolona intravenosa 2 mg/kg/día; seguidos ambos de un descenso paulatino durante 13 días.
- En neumonía adquirida en la comunidad, recomiendan el uso de corticoides durante 5-7 días a una dosis diaria de menos de 400 mg de hidrocortisona intravenosa.
- Se usó dexametasona en pacientes con neumonía grave por COVID-19.

3.3.7 Medida GSC

La Escala de Coma de Glasgow es una escala neurológica que sirve para valorar el nivel de conciencia de una persona con daño cerebral. La severidad del traumatismo craneoencefálico se determina en función de su puntuación total:

- Leve: 14 – 15 puntos
- Moderado: 9 – 13 puntos
- Grave: < 9 puntos

3.3.8 Contraste

Contraste yodado utilizado en procedimientos radiológicos o intervencionistas que lo precisen, fundamentalmente TAC, cateterismos y radiología intervencionista.

3.3.9 Descontaminación Digestiva Selectiva (DDS)

Es una intervención o medida profiláctica eficaz y segura en la gestión de infecciones nosocomiales en pacientes críticos, mejorando los resultados clínicos y reduciendo la mortalidad asociada 12, 26,45.

Indicación: Se aplicó a aquellos pacientes con TRRC que se esperaba iban a necesitar VM por más de 48 horas o a aquellos que no requerían VM, pero mostraban lo siguiente:

1. Pancreatitis aguda
2. Neutropenia y/o trasplantados
3. Bajo nivel de consciencia
4. Con esófago-gastrectomía radical
5. Quemados con una estancia prevista superior a 48 horas
6. Pacientes que presenten BMR al ingreso

Se utilizó 1 g de cefotaxima endovenoso cada 8 horas durante 4 días y a los alérgicos a la penicilina, 500 mg de levofloxacino endovenoso cada 24 horas los primeros 4 días de ingreso. Además de administró una solución enteral y se aplicó pasta orofaríngea cada 8 horas, hasta el alta de UCI.

Composición de la DDS: Se administran 14 ml de solución enteral de DDS estándar cada 8 horas con 140 mg de colistina 1%, 180 mg de tobramicina al 1,2% y 453,6 mg de nistatina al 3,2% en cada dosis. En cada aplicación de 1 gramo de pomada cada hora, se aplica 20 mg de colistina al 2%, 30 mg de tobramicina al 3% y 20 mg de nistatina al 2%. Si se aplica DDS mixta se le administra los 14 ml se DDS estándar y 7 ml de solución con 700 mg por dosis de vancomicina. La pomada de la DDS mixta contiene por cada aplicación de un gramo, 40 mg de vancomicina al 2%, 30mg de tobramicina al 3%, 20 mg de nistatina al 2% y 40 mg de vancomicina al 4%. Se utilizan supositorios con la composición similar a la solución enteral en pacientes con íleo y en los que persista la colonización rectal a pesar de aplicación adecuada de la DDS.

Protocolo de DDS⁴⁷: La aplicación de la DDS se aplicó según el siguiente protocolo de enfermería:

- *Aplicación de la pasta en orofaringe (aproximadamente 1 gr):*
 - a. Paciente con intubación orotraqueal
 - Retirar el tubo de mayo o cualquier otro sistema de fijación que se use.
 - Lavar la boca con clorhexidina 0.1% diluida en agua.

- Aplicar la crema de la DDS que corresponda, por las encías, parte interna de las mejillas, paladar, etc. con una torunda o con los dedos enguantados.
 - Fijar de nuevo el tubo orotraqueal.
 - La técnica la aplicará el personal de enfermería y la auxiliar responsable del paciente, en todas las aplicaciones de la pomada.
- b. Pacientes sin intubación orotraqueal.
- Lavar la boca con clorhexidina 0.1% diluida en agua.
 - Aplicar la crema de la DDS que corresponda, por las encías, parte interna de las mejillas, paladar, etc. con una torunda o con los dedos enguantados.
 - La técnica la aplicará la auxiliar de enfermería.
- *Administración de la solución digestiva*
- a. Pacientes con sonda nasogástrica (SNG) a bolsa o aspiración:
- Administrar la solución por la SNG
 - Lavar la sonda con 20 ml de agua
 - Dejarla pinzada 30 minutos.
 - Conectar la SNG a bolsa o aspiración
 - Restaurar el ritmo de infusión de la nutrición enteral (NE).
- b. Pacientes con sonda de una luz y NE:
- Parar la infusión de la NE y lavar la sonda con 20 ml de agua
 - Administrar la solución por la SNG, lavando después con otros 20 ml de agua.
- c. Pacientes con sondas digestivas con doble luz o con sonda gástrica o intestinal.
- Parar la infusión de la NE y lavar la sonda con 20 ml de agua
 - Administrar la solución por la vía yeyunal, lavando después con otros 20 ml de agua.
 - Interrumpir la dieta durante 1 hora
- d. Pacientes con dieta oral y sin SNG
- Administrar la solución diluida en agua por vía oral (o las cápsulas), media hora antes del desayuno (9 horas), merienda (17 horas) y noche (23 horas).
 - Administrar la pasta después de las comidas y el lavado de los dientes
 - Tanto la pasta como la solución digestiva deberán estar edulcoradas.
- e. Pacientes con Ileostomía

- Administrar la mitad de la solución digestiva por SNG y la otra mitad por la ileostomía.
- f. Paciente con íleo y/o existencia de persistencia de la colonización rectal a pesar de aplicar la solución de DDS de forma adecuada, se utilizarán supositorios con composición equivalente a la solución enteral estándar que se aplicará cada 12 horas.

Conservación de la DDS: Las preparaciones de DDS permanecerán en el frigorífico entre 2 y 8 grados centígrados, hasta que se comience a utilizar. Una vez abierta dejar la preparación de DDS en las habitaciones de cada paciente.

Incompatibilidades: Dada la capacidad de inactivación del sucralfato sobre los antimicrobianos de la DDS, no se puede utilizar en los pacientes que estén bajo DDS.

Seguimiento Microbiológico. Se tomaron muestras de exudados orofaríngeos y rectales al ingreso, así como de traqueostomía, úlceras de presión o heridas quirúrgicas si fuera el caso, y una vez a la semana como seguimiento microbiológico. Las torundas utilizadas para obtener las muestras son las siguientes: Torundas secas cuando la muestra se va a enviar a microbiología en pocos minutos y Torundas de gel, cuando las muestras se envían al día siguiente (turno tarde, noche o festivos). Seguidamente se envían al Servicio de Microbiología lo más pronto posible tras la extracción.

Otras Medidas Aplicadas. Se tomaron medidas higiénicas en ambos períodos (lavados orales con clorhexidina 0.2% cada 8 horas y lavado de manos, uso adecuado de guantes, aspiración traqueal estéril y limpieza adecuada de la UCI).

- Los pacientes deben mantener el cabecero de la cama a 30-45 grados.
- Control de la presión del neumotaponamiento del tubo endotraqueal o de la cánula de traqueostomía cada 8 horas manteniéndolas en presiones que oscilen entre 20-30 ml de mercurio (mmHg), salvo pacientes con traqueomalacia, con el objetivo de evitar escape y por tanto evitar la broncoaspiración.
- Comprobar el neumotaponamiento antes del lavado oral con clorhexidina al 0.2% y posteriormente aplicar la pasta de DDS correspondiente.

Pruebas de Sensibilidad. Las pruebas de sensibilidad a los antimicrobianos se realizaron mediante el sistema Wider, un dispositivo de procesamiento de imágenes asistido por ordenador adaptado para leer e interpretar los paneles de microdilución. Se han utilizado los criterios de susceptibilidad y resistencia a los antibióticos propuesta por el grupo MENSURA.

4. RESULTADOS

Se registraron un total de 103 variables:

- Datos sociodemográficos como edad, sexo, raza;
- Variables clínicas:
 - Comorbilidades previas relevantes, IMC, HTA, alcohol, drogas, tabaco, diabetes, anemia, desnutrición, VIH, asma, hepatitis, VIH (virus de la inmunodeficiencia humano), neutropenia, inmunosupresión, cirugía en los últimos 30 días, AT, FA, QT, dislipidemia, enfermedad vascular periférica, ERC, ICC, gripeA.
 - Situación funcional mediante el Índice de Charlson, APACHE II, SOFA, SAPS II, EPOC y ARA II.
 - Presencia de enfermedades o fallo renal (ERC, FRA, FRAIN, FRAUMI, FRANo, FR_olig), pre renal y postrenal. Se registraron parámetros analíticos correspondientes (creatinina basal), motivos de ingreso en UCI (Qx cardíaca, otra Qx, politrauma, TCE, Enfermedad digestiva, COVID 19, SCHOCK, Hemorrágico) así como la mortalidad en el hospital y en UCI (tabla 6).

Se muestran los resultados de aquellas variables donde se encontraron diferencias significativas en las valoraciones de los pacientes entre ambos grupos (No DDS y Si DDS) para p -valor <0.05 . Para cada uno de ellos se obtuvieron los días de exposición (ventilación mecánica, catéter urinario, catéter venoso central y estancia en UCI) y las incidencias de los siguientes tipos de infecciones: neumonía nosocomial, infección urinaria, bacteriemia relacionada con catéter, bacteriemia secundaria y gérmenes multirresistentes. Se realizó un análisis de regresión logística multivariado para identificar los factores que mantienen una asociación independiente con INFECTRRC (infección en terapia de reemplazo renal continua). Las variables que mostraron asociación significativa con el resultado en el análisis univariante se ingresaron en el análisis multivariado. Luego se realizó la selección de variables basada en la regresión del mejor subconjunto y el Criterio de Información Bayesiano (BIC). El modelo se resumió en valores p (prueba de razón de verosimilitud) y odds ratio, que se estimaron mediante intervalos de confianza al 95%. Para las incidencias por 1.000 días de exposición, se consideraron k cohortes determinadas por el régimen *SDD* (1/0 según uso o no de DDS) y por año=2019,2020,2021 ($k=6$).

Se compararon los pacientes en función de:

1. Con medida profiláctica DDS (Hospital Universitario Dr. Negrín) y sin DDS (Hospital Universitario Insular);
2. Infeccionados y no infeccionados (INFECTRRC)
3. Vivos y fallecidos.
4. Supervivencia por Kaplan Meier

4.1 Análisis Univariado de los Datos en Pacientes Sin Medida Profiláctica DDS y Con DDS

Tabla 9. Datos demográficos y características de los pacientes.

Variables	Muestra Total N= 140	No DDS N= 59	Si DDS N = 81	p-valor
Años de edad	61.4 ± 14.7	58.9 ± 15.1	63.2 ± 14.2	0.087
Sexo	45 (32.1)	19 (32.2)	26 (32.1)	0.99
IMC (Kg/m²)	29.0 ± 5.9	29.1 ± 6.4	28.9 ± 5.5	0.865
APACHEII	21.0 ± 6.6	18.3 ± 6.8	23.0 ± 5.8	< 0.001
SOFA	8.1 ± 3.1	6.9 ± 2.7	8.9 ± 3.2	< 0.001
SAPSII	49.6 ± 14.1	47.9 ± 13.8	50.9 ± 14.2	0.211
Fallecimientos				0.175
No	66 (47.1)	23 (39.0)	43 (53.1)	
ICU	66 (47.1)	31 (52.5)	35 (43.2)	
Hospital	8 (5.7)	5 (8.5)	3 (3.7)	
CHARLSON	4.8 ± 3.0	4.3 ± 2.7	5.2 ± 3.1	0.081
FUMA	57 (40.7)	28 (47.5)	29 (35.8)	0.166
ALCOHOL	23 (16.4)	13 (22.0)	10 (12.3)	0.127
DROGAS	6 (4.3)	5 (8.5)	1 (1.2)	0.083
COVID19	21 (15.0)	10 (16.9)	11 (13.6)	0.581
GRIPEA	2 (1.4)	2 (3.4)	0	0.176
Enfer.Hepática	9 (6.4)	2 (3.4)	7 (8.6)	0.303
ICC	40 (28.6)	9 (15.2)	31 (38.3)	0.003
ERC	41 (29.3)	14 (23.7)	27 (33.3)	0.218
EPOC	19 (13.6)	9 (15.2)	10 (12.3)	0.62
ASMA	9 (6.4)	4 (6.8)	5 (6.2)	1
E.VASCPERIF	63 (45.0)	27 (45.8)	36 (44.4)	0.877
DM	62 (44.3)	27 (45.8)	35 (43.2)	0.764
DISLIP	80 (57.1)	30 (50.9)	50 (61.7)	0.199
HTA	98 (70.0)	34 (57.6)	64 (79.0)	0.006
FA	27 (19.3)	8 (13.6)	19 (23.5)	0.143
NEOPSOLPREVIA	17 (12.1)	7 (11.9)	10 (12.3)	0.931
NEOPHEMATPREV	1 (0.7)	1 (1.7)	0	0.421
NEOPSOLACTIVA	5 (3.6)	4 (6.8)	1 (1.2)	0.162
NEOHEMATACTIV	5 (3.6)	2 (3.4)	3 (3.7)	1
TTESOLIDO	7 (5.0)	1 (1.7)	6 (7.4)	0.239
TTEHEMAT	3 (2.1)	1 (1.7)	2 (2.5)	1

AINES	4 (2.9)	3 (5.1)	1 (1.2)	0.31
IECA	39 (27.9)	17 (28.8)	22 (27.2)	0.829
ARAII	31 (22.1)	4 (6.8)	27 (33.3)	< 0.001
INMUNOSUP	13 (9.3)	4 (6.8)	9 (11.1)	0.383
QT	8 (5.7)	4 (6.8)	4 (4.9)	0.721
ANTIAG	56 (40.0)	20 (33.9)	36 (44.4)	0.208
ANTICOAG	30 (21.4)	8 (13.6)	22 (27.2)	0.053
DIUR	46 (32.9)	15 (25.4)	31 (38.3)	0.11
METFORM	28 (20.0)	13 (22.0)	15 (18.5)	0.608
ATB30Dprevio	41 (29.3)	16 (27.1)	25 (30.9)	0.631
ANEMIA	34 (24.3)	14 (23.7)	20 (24.7)	0.896
CRBASAL	11 (100.0)	4 (100.0)	7 (100.0)	1
QX30días	25 (17.9)	8 (13.6)	17 (21.0)	0.257
VIH	2 (1.4)	1 (1.7)	1 (1.2)	1
HEP	5 (3.6)	1 (1.7)	4 (4.9)	0.397
NEUTROP	1 (0.7)	1 (1.7)	0	0.421
INMUNOSUPRIM	16 (11.4)	4 (6.8)	12 (14.8)	0.14
INGPREVIOUMI	24 (17.1)	8 (13.6)	16 (19.8)	0.337
CORTICOIDES	18 (12.9)	7 (11.9)	11 (13.6)	0.765
INGULT30D	76 (54.3)	28 (47.5)	48 (59.3)	0.166
DESNUT	16 (11.4)	7 (11.9)	9 (11.1)	0.89
ING_QXCARDIACA	33 (23.6)	0	33 (40.7)	< 0.001
TRASPLANTE	1 (0.7)	0	1 (1.2)	1
ING_PCR	13 (9.3)	9 (15.2)	4 (4.9)	0.038
E. DIGESTIVA	12 (8.6)	9 (15.2)	3 (3.7)	0.016
CARDIOG	32 (22.9)	5 (8.5)	27 (33.3)	< 0.001
DISTRIB	15 (10.7)	12 (20.3)	3 (3.7)	0.002
FMO	54 (38.6)	15 (25.4)	39 (48.1)	0.006
INFECTRRC	45 (32.1)	31 (52.5)	14 (17.3)	< 0.001
SDRA	60 (42.9)	32 (54.2)	28 (34.6)	0.02
VM_7D	100 (71.4)	37 (62.7)	63 (77.8)	0.051
VVC_5D	130 (92.9)	50 (84.8)	80 (98.8)	0.002
SV_5D	124 (88.6)	49 (83.0)	75 (92.6)	0.08
BGNCARBAP	10 (7.1)	8 (13.6)	2 (2.5)	0.018
BGNMULTIR	16 (11.4)	12 (20.3)	4 (4.9)	0.005
Año				0.015
2019	54 (38.6)	29 (49.2)	25 (30.9)	
2020	55 (39.3)	15 (25.4)	40 (49.4)	
2021	31 (22.1)	15 (25.4)	16 (19.8)	
RAZA				0.031
1	121 (86.4)	47 (79.7)	74 (91.4)	
2	4 (2.9)	4 (6.8)	0	
3	15 (10.7)	8 (13.6)	7 (8.6)	
Diabetes				0.274
No	79 (56.4)	33 (55.9)	46 (56.8)	
Type 1	7 (5.0)	5 (8.5)	2 (2.5)	
Type 2	54 (38.6)	21 (35.6)	33 (40.7)	
GRADO_AKIN				0.22
1	6 (4.3)	1 (1.7)	5 (6.3)	
2	84 (60.9)	40 (67.8)	44 (55.7)	
3	48 (34.8)	18 (30.5)	30 (38.0)	
GRADOKDIGO				0.274
1	6 (4.3)	1 (1.7)	5 (6.3)	
2	83 (60.1)	39 (66.1)	44 (55.7)	
3	49 (35.5)	19 (32.2)	30 (38.0)	
GCS_ING	15 (10; 15)	15 (10; 15)	15 (10; 15)	0.831

IMC: índice de masa corporal; DE: desviación estándar; DDS: descontaminación digestiva selectiva; EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; ARA-II:

antagonistas del receptor de angiotensina II; ATB: antibióticos; D: días; UCI Unidad de cuidados intensivos; MOF: insuficiencia orgánica múltiple; FR: insuficiencia renal; TRRC: terapia de reemplazo renal continua; SDRA: síndrome respiratorio agudo; VM: ventilación mecánica; CVC: catéter venoso central; CU: catéter urinario; MRSA: Staphylococcus aureus resistente a meticilina; VR: resistente a vancomicina; MDR: multirresistente; BLEE: beta-lactamasa de espectro extendido; GNB: Bacterias Gram negativas.

Los resultados que se muestran en la Tabla 9, hacen inferir que hubo diferencias significativas en ambos grupos en cuanto a situación funcional (APACHE II, SOFA) con p-valor <0.001, en comorbilidades como insuficiencia cardíaca (ICC) e hipertensión (HTA) y enfermedad digestiva, año, raza, , así mismo en ingreso por cirugía cardíaca, por PCR, enfermedad digestiva, SDRA, shock cardiogénico, distributivo, fallo multiorgánico (FMO) con p<0.038 (Gráfico 1). En cuanto a las infecciones por hemofiltro (INFECTRRC) y uso de catéter central por más de 5 días, hubo diferencias significativas entre ambos grupos con p-valor<0.02, encontrándose diferencias entre ambos grupos con p-valor<0.018 (tabla 10) (Gráfico 1, 2). En cuanto a la mortalidad, aunque fue mayor en UCI y en los pacientes sin DDS, no se encontraron diferencias significativas.

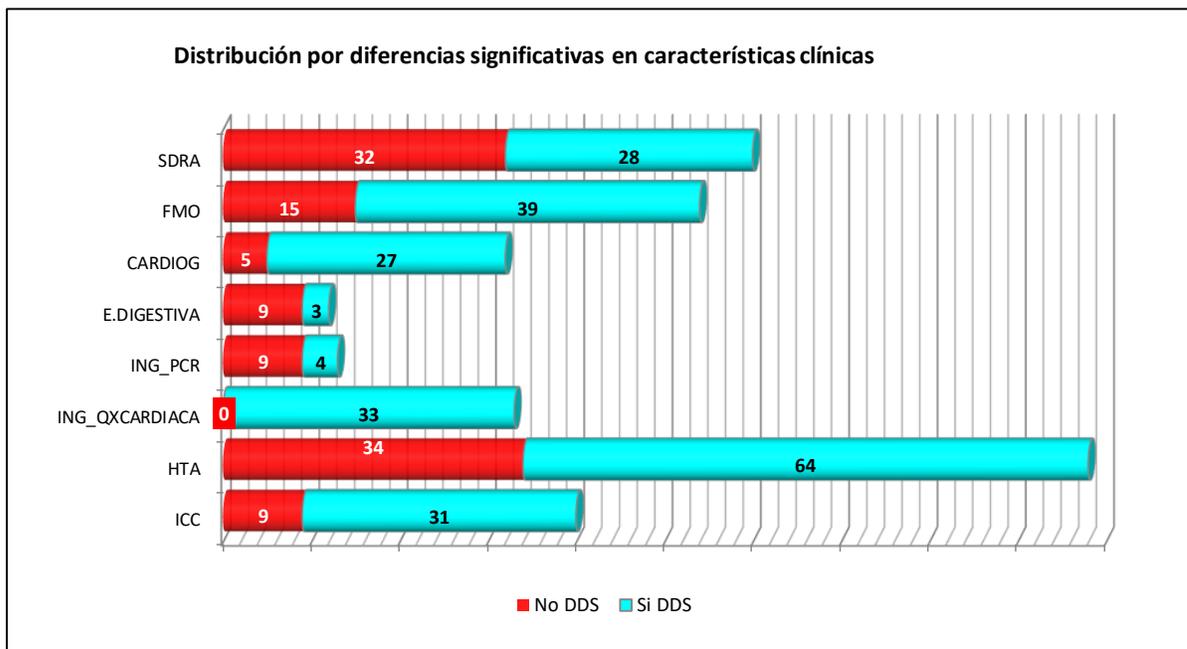


Gráfico 1. Distribución por Diferencias significativas en Características Clínicas.

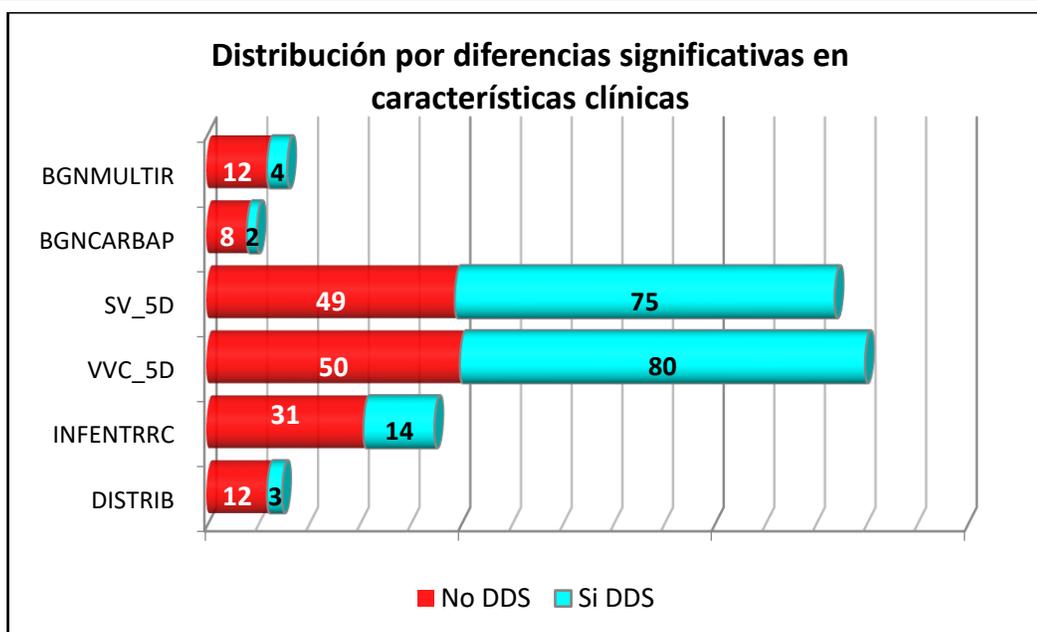


Gráfico 2. Distribución por Diferencias Significativas en Características Clínicas.

A continuación, se muestran los resultados de las 18 variables donde se encontraron diferencias significativas, al comparar ambos grupos.

Tabla 10. Datos demográficos y características de los pacientes en los datos de las variables donde se encontró diferencias significativas entre los grupos.

Variables	Muestra Total N= 140	No DDS N= 59	Si DDS N = 81	p-valor
APACHEII	21.0 ± 6.6	18.3 ± 6.8	23.0 ± 5.8	< 0.001
SOFA	8.1 ± 3.1	6.9 ± 2.7	8.9 ± 3.2	< 0.001
ICC	40 (28.6)	9 (15.2)	31 (38.3)	0.003
HTA	98 (70.0)	34 (57.6)	64 (79.0)	0.006
ARAH	31 (22.1)	4 (6.8)	27 (33.3)	< 0.001
ING_QXCARDIACA	33 (23.6)	0	33 (40.7)	< 0.001
ING_PCR	13 (9.3)	9 (15.2)	4 (4.9)	0.038
E. DIGESTIVA	12 (8.6)	9 (15.2)	3 (3.7)	0.016
CARDIOG	32 (22.9)	5 (8.5)	27 (33.3)	< 0.001
DISTRIB	15 (10.7)	12 (20.3)	3 (3.7)	0.002
FMO	54 (38.6)	15 (25.4)	39 (48.1)	0.006
INFECTRRC	45 (32.1)	31 (52.5)	14 (17.3)	< 0.001
SDRA	60 (42.9)	32 (54.2)	28 (34.6)	0.02
VVC_5D	130 (92.9)	50 (84.8)	80 (98.8)	0.002
BGNCARBAP	10 (7.1)	8 (13.6)	2 (2.5)	0.018
BGNMULTIR	16 (11.4)	12 (20.3)	4 (4.9)	0.005
Año				0.015
2019	54 (38.6)	29 (49.2)	25 (30.9)	
2020	55 (39.3)	15 (25.4)	40 (49.4)	
2021	31 (22.1)	15 (25.4)	16 (19.8)	
RAZA				0.031
1	121 (86.4)	47 (79.7)	74 (91.4)	
2	4 (2.9)	4 (6.8)	0	
3	15 (10.7)	8 (13.6)	7 (8.6)	

4.2 Incidencia de las Infecciones en Ambos Grupos

Como se viene explicitando, la tabla 11 presenta la incidencia de diversas infecciones en dos grupos: aquellos sin DDS (Descontaminación Digestiva Selectiva) y aquellos con DDS. Se incluyen varios indicadores clave: el número de eventos por mil días, los días de exposición (como días de ventilación mecánica, días con catéteres de vena central, urinario y artificial, días en UCI), la relación de densidad ajustada por año, el efecto del año, y la sobre dispersión. Se detallan cada una de ellas.

Los resultados indican que se presentaron más casos de neumonía nosocomial, infección urinaria, bacteriemia relacionada con el catéter urinario, y gérmenes multirresistentes en el grupo de pacientes sin DDS (17, 8,3,12) y en los eventos por 1000 días en las infecciones mencionadas (6.061; 2.657; 15.424), la razón de verosimilitud en las cinco infecciones indica, una disminución significativa de ellas en los pacientes con DDS. En cuanto a bacteriemia secundaria, se presentó igual número de casos en ambos grupos. Sobre dispersión, no existe en ninguno de los datos de cada infección encontrada ($H_0: \tau = 0$) con p-valor >0.868 . Por otra parte, VM, uso de catéteres urinarios, artificial y de vena central por días, así como días de los pacientes en UCI, fue mayor en los pacientes a los que se les aplicó DDS.

Tabla 11. Infecciones nosocomiales: Eventos por 1000 días de exposición.

Variables	No DDS	Si DDS	Relación de densidad (IC 95%)†	Efecto del año‡	Sobre dispersión ($H_0: \tau = 0; P$)
Neumonía nosocomial	17	7	0.174	0.059	0.925
VM x días	1039	1889	(0.069-0.443)		
Eventos x 1000 días	16.362	3709			
Infección urinaria	8	1	0.075	0.187	0.867
Catéteres urinarios x días	1320	2097	(0.009-0.64)		
Eventos x 1000 días	6.061	0.447			
Bacteriemia relacionada con el catéter (CRB)	3	1	0.206	0.578	0.868
Catéter artificial x días	1129	1741	(0.019 - 2.254)		
Eventos x 1000 días	2.657	0.574			
Bacteriemia secundaria	5	5	0.356	0.061	0.901
Catéter de vena central x días	778	1713	(0.102-1.242)		
Eventos x 1000 días	6.427	2.919			
Gérmenes multirresistentes	12	4	0.156	0.957	0.898
Días de UCI	778	1713	(0.048-0.506)		
Eventos x 1000 días	15.424	2.335			

†Ajustado por año, ‡Prueba de razón de verosimilitud (Intervalos de confianza para estimaciones bayesianas).

1. Para Neumonía Nosocomial

- **Eventos: 17 sin DDS, 7 con DDS.**
- **Días de Ventilación Mecánica (VM): 1039 sin DDS, 1889 con DDS.**
- **Eventos por 1,000 días: 16.362 sin DDS, 3.709 con DDS.**
- **Relación de Densidad (IC 95%): 0.174 (0.069 - 0.443), indicando una reducción significativa en la incidencia con DDS.**

La Relación de Densidad es una medida que compara la tasa de incidencia de eventos entre dos grupos. En este caso, se compara la incidencia de neumonía nosocomial entre pacientes con DDS (Descontaminación Digestiva Selectiva) y sin DDS. Un valor de 0.174 indica que la tasa de neumonía nosocomial en el grupo con DDS es aproximadamente el 17.4% de la tasa en el grupo sin DDS. Esto sugiere una reducción significativa en la incidencia de neumonía nosocomial en pacientes que recibieron DDS en comparación con aquellos que no la recibieron. Esto significa que estamos un 95% seguros de que la verdadera relación de densidad está entre 0.069 y 0.443. Dado que este intervalo no incluye el valor 1, podemos concluir que la reducción en la incidencia de neumonía nosocomial con DDS es estadísticamente significativa.

Para el efecto del año, el p-valor de 0.059 indica que no hay un efecto significativo del año sobre las tasas de neumonía nosocomial. Las tasas de infección se han mantenido estables a lo largo del tiempo. Y en el caso de la sobre dispersión, el p-valor de 0.925 indica que no hay sobre dispersión significativa en los datos. El modelo utilizado es adecuado y la variabilidad en los datos es la esperada. En conjunto, estos resultados sugieren que las tasas de neumonía nosocomial no han cambiado significativamente de un año a otro y que los modelos estadísticos aplicados son apropiados para analizar estos datos sin necesidad de ajustes adicionales para la sobre dispersión.

2. Infección Urinaria

- **Eventos: 8 sin DDS, 1 con DDS.**
- **Días con Catéteres Urinarios: 1320 sin DDS, 2097 con DDS.**
- **Eventos por 1,000 días: 6.061 sin DDS, 0.447 con DDS.**

La relación de densidad (IC 95%): 0.075 (0.009 - 0.64), indica una reducción significativa en la incidencia con DDS. Un valor de 0.075 indica que la tasa de infección urinaria en el grupo

con DDS es aproximadamente el 7,5% de la tasa en el grupo sin DDS. Esto sugiere una reducción significativa en la incidencia de infecciones urinarias en pacientes que recibieron DDS en comparación con aquellos que no la recibieron. El efecto del año con p -valor= 0.187, no es significativo. Las tasas de infección se han mantenido estables a lo largo del tiempo. Y en cuanto a la sobre dispersión, el p -valor de 0.867 indica que no hay sobre dispersión significativa en los datos.

3. Bacteriemia Relacionada con el Catéter (BRC)

- **Eventos: 3 sin DDS, 1 con DDS.**
- **Días con Catéter Arterial: 1129 sin DDS, 1741 con DDS.**
- **Eventos por 1,000 días: 2.657 sin DDS, 0.574 con DDS.**
- **Relación de Densidad (IC 95%): 0.206 (0.019 - 2.254), no significativa.**
- **Efecto del Año (p-valor): 0.578, no significativo.**
- **Sobre dispersión (p-valor): 0.868, no significativa.**

4. Bacteriemia Secundaria

- **Eventos: 5 sin DDS, 5 con DDS.**
- **Días con Catéter de Vena Central: 778 sin DDS, 1713 con DDS.**
- **Eventos por 1,000 días: 6.427 sin DDS, 2.919 con DDS.**
- **Relación de Densidad (IC 95%): 0.356 (0.102 - 1.242), no significativa.**
- **Efecto del Año (p-valor): 0.061, no significativo.**
- **Sobredispersión (p-valor): 0.901, no significativa.**

Con relación a la bacteriemia secundaria y la relacionada con el catéter (BRC), los resultados indican que las infecciones por BRC y la bacteriemia secundaria muestran una tendencia a menores incidencias en el grupo con DDS en comparación con el grupo sin DDS. Por la relación de densidad, aunque hay una reducción en la incidencia, esta no es estadísticamente significativa en ambos casos. El efecto del año y sobredispersión son no significativos, indicando estabilidad temporal en las tasas de infección y adecuación del modelo estadístico utilizado.

5. Gérmenes Multirresistentes

- **Eventos: 12 sin DDS, 4 con DDS.**
- **Días de UCI: 778 sin DDS, 1713 con DDS.**
- **Eventos por 1,000 días: 15.424 sin DDS, 2.335 con DDS.**

Con respecto a la infección por gérmenes multirresistentes, la relación de densidad de 0.156 indica que la incidencia de infecciones por gérmenes multirresistentes en el grupo con DDS es aproximadamente el 15.6% de la incidencia en el grupo sin DDS. Esto sugiere una reducción significativa en la incidencia de estas infecciones con la implementación de DDS. El intervalo de confianza (IC 95%) entre 0.048 y 0.506 no incluye el valor 1, lo que confirma la significancia estadística de esta reducción. Esto significa que estamos un 95% seguros de que la verdadera relación de densidad está entre 0.048 y 0.506, lo que refuerza la conclusión de una reducción significativa. Por efecto del año (p-valor) con un p-valor de 0.957 indica que no hay un efecto significativo del año en la incidencia de infecciones por gérmenes multirresistentes. Esto sugiere que las tasas de estas infecciones han sido constantes a lo largo de los años evaluados, sin variaciones importantes debidas al año específico. Con un p-valor de 0.898 para la sobredispersión sugiere que no hay evidencia de sobredispersión significativa en los datos. Esto indica que la variabilidad en la incidencia de infecciones por gérmenes multirresistentes se ajusta bien al modelo utilizado, sin variabilidad no explicada excesiva.

En resumen, los datos y resultados anteriores indican que la DDS es una estrategia efectiva para reducir la incidencia de infecciones por gérmenes multirresistentes, con tasas de infección que se han mantenido constantes a lo largo del tiempo y un modelo estadístico adecuado para estos datos (Gráfico 3 y 4).

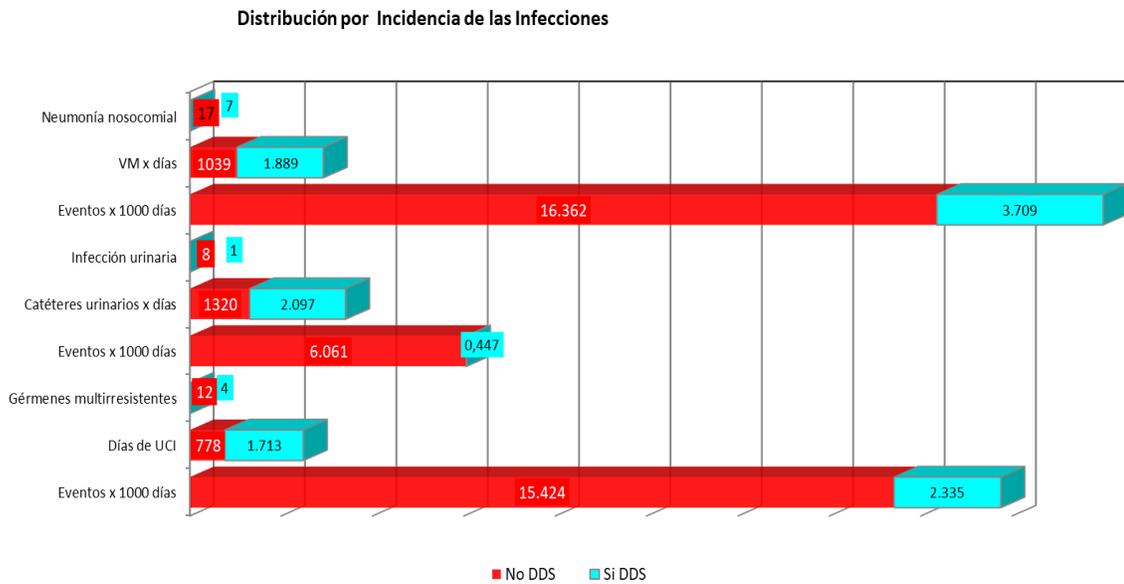


Gráfico 3. *Distribución por Incidencias de las Infecciones.*

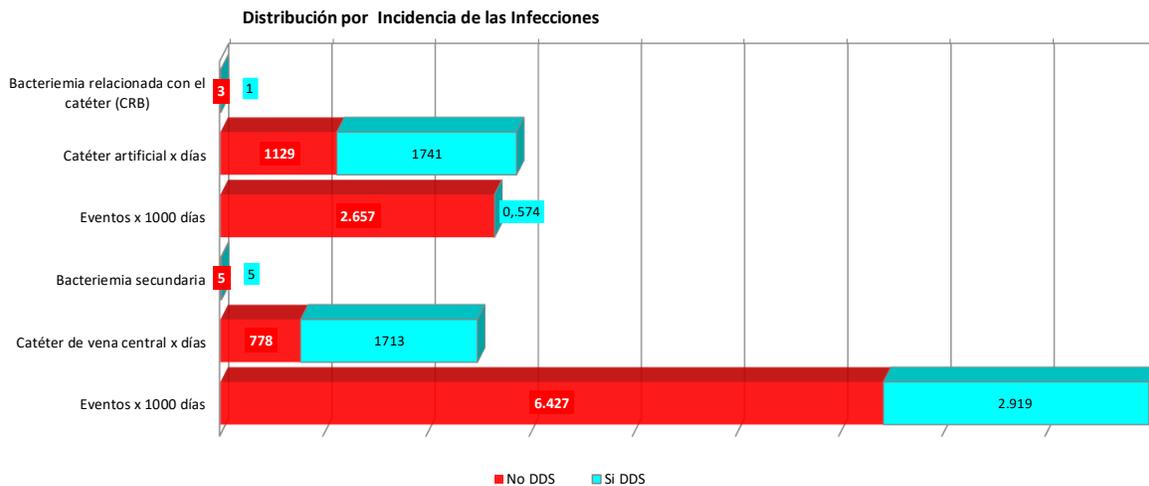


Gráfico 4. *Distribución por Incidencias de las Infecciones.*

La imagen 11 representa la evolución de la ratio de densidades de incidentes según el régimen DDS durante los tres años de estudio. Ningún tipo de infección mostró una tendencia estadísticamente significativa en las densidades de incidencia durante el período de seguimiento. El uso de DDS se asoció con una reducción en el riesgo de todos los tipos de infecciones con $p < 0.018$, excepto BRC ($p = 0.196$).

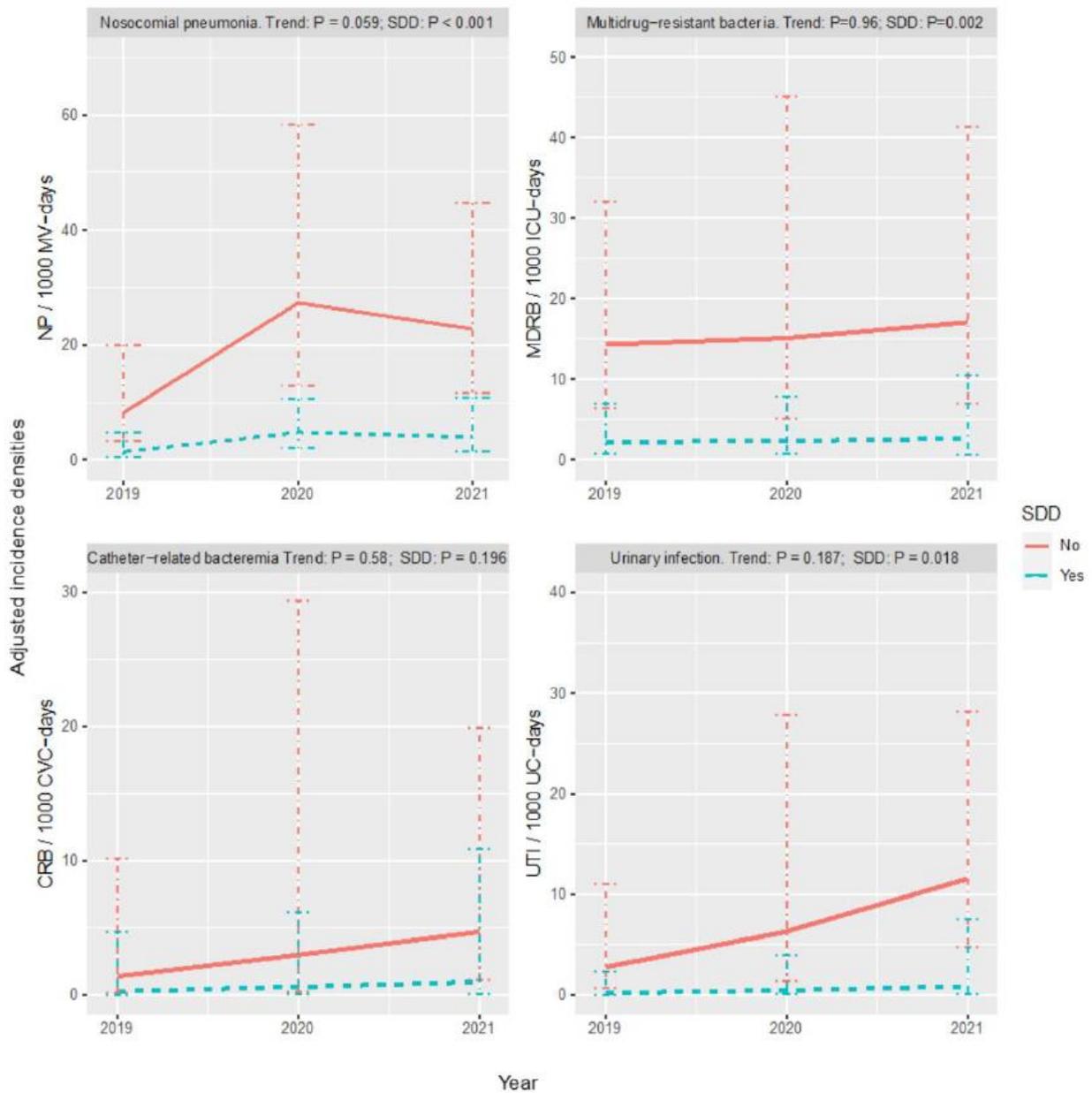


Imagen 11. Evolución de la ratio de densidades de incidentes (NAV, BRM, ITU-SU-BRC) según el régimen DDS durante los tres años de estudio.

Conclusiones Particulares:

1. Impacto de la DDS: La implementación de DDS está asociada con una reducción significativa en la incidencia de infecciones, particularmente para neumonía nosocomial, infecciones urinarias y gérmenes multirresistentes. Esto se refleja en

- las bajas relaciones de densidad (por debajo de 1) y sus intervalos de confianza que no incluyen 1.
2. Estabilidad temporal: El efecto del año no es significativo en la mayoría de los casos (p -valor > 0.05), indicando que las tasas de infección no varían significativamente a lo largo de los años evaluados.
 3. Adecuación del modelo: La falta de sobredispersión significativa (p -valor > 0.05) sugiere que los modelos utilizados para calcular las relaciones de densidad son adecuados y que no hay una variabilidad no explicada excesiva en los datos.

Estos resultados indican que la DDS es una medida profiláctica efectiva para reducir la incidencia de diversas infecciones en pacientes en entornos clínicos, y que las tasas de infección se han mantenido estables a lo largo del tiempo evaluado.

4.2.1 Tasa de Infecciones Nosocomiales

La tasa de reducción de cada infección sería: Neumonía Nosocomial es de 82,6%, infección urinaria es de 92,5%; Bacteriemia Relacionada con el Catéter (CRB) es de 79,4%; Bacteriemia Secundaria es de 64,4% y Gérmenes Multirresistentes es de 84,4%.

Estos valores indican que la implementación de DDS está asociada con una reducción significativa en la incidencia de diversas infecciones, con tasas de reducción que varían entre 64.4% y 92.5% dependiendo del tipo de infección. La reducción más alta se observa en las infecciones urinarias, mientras que la reducción más baja se observa en la bacteriemia secundaria.

4.3 Pacientes Infectados y No Infectados en TRRC

Analizada la muestra de los 140 pacientes con y sin DDS y las variables donde existen diferencias significativas entre los grupos, seguidamente se estudian las características particulares de aquellos pacientes infectados con terapia de depuración extrarrenal continua (TRRC) (N=45) y se comparan con los no infectados (N=95). En la tabla 12 se exponen las 103 variables analizadas. Se encontraron diferencias significativas entre los grupos infectados y no por TRRC, sólo en 15 de ellas (tabla 12).

Tabla 12. Características de los pacientes según infección en TRRC.

Variables	N = 140	N= 95 NO	N= 45 SI	p-valor
Edad (años)	61.4 ± 14.7	61.6 ± 15.3	60.8 ± 13.6	0.764
Sexo female	45 (32.1)	32 (33.7)	13 (28.9)	0.57
IMC (Kg/m ²)	29.0 ± 5.9	28.8 ± 5.9	29.2 ± 5.9	0.75
APACHEII	21.0 ± 6.6	21.6 ± 6.4	19.7 ± 6.9	0.114
SOFA	8.1 ± 3.1	8.2 ± 3.2	7.8 ± 3.0	0.416
SAPSII	49.6 ± 14.1	50.3 ± 14.6	48.4 ± 12.9	0.458
CHARLSON	4.8 ± 3.0	4.5 ± 3.1	5.5 ± 2.6	0.084
DDS	81 (57.9)	67 (70.5)	14 (31.1)	< 0.001
Muerte				0.228
No	66 (47.1)	49 (51.6)	17 (37.8)	
ICU	66 (47.1)	42 (44.2)	24 (53.3)	
Hospital	8 (5.7)	4 (4.2)	4 (8.9)	
FUMA	57 (40.7)	35 (36.8)	22 (48.9)	0.175
ALCOHOL	23 (16.4)	13 (13.7)	10 (22.2)	0.203
DROGAS	6 (4.3)	1 (1.1)	5 (11.1)	0.013
COVID19	21 (15.0)	13 (13.7)	8 (17.8)	0.526
GRIPEA	2 (1.4)	2 (2.1)	0	1
E.HEP	9 (6.4)	6 (6.3)	3 (6.7)	1
ICC	40 (28.6)	26 (27.4)	14 (31.1)	0.647
ERC	41 (29.3)	30 (31.6)	11 (24.4)	0.386
EPOC	19 (13.6)	8 (8.4)	11 (24.4)	0.01
ASMA	9 (6.4)	5 (5.3)	4 (8.9)	0.469
E.VASCPERIF	63 (45.0)	36 (37.9)	27 (60.0)	0.014
DM	62 (44.3)	40 (42.1)	22 (48.9)	0.45
DISLIPIDEMIA	80 (57.1)	51 (53.7)	29 (64.4)	0.23
HTA	98 (70.0)	63 (66.3)	35 (77.8)	0.167
FA	27 (19.3)	17 (17.9)	10 (22.2)	0.544
NEOPSOLPREVIA	17 (12.1)	10 (10.5)	7 (15.6)	0.395
NEOPHEMATPREV	1 (0.7)	0	1 (2.2)	0.321
NEOPSOLACTIVA	5 (3.6)	2 (2.1)	3 (6.7)	0.328
NEOHEMATACTIV	5 (3.6)	4 (4.2)	1 (2.2)	1
TTESOLIDO	7 (5.0)	3 (3.2)	4 (8.9)	0.211
TTEHEMAT	3 (2.1)	1 (1.1)	2 (4.4)	0.242
AINES	4 (2.9)	1 (1.1)	3 (6.7)	0.098
IECA	39 (27.9)	21 (22.1)	18 (40.0)	0.027
ARAII	31 (22.1)	24 (25.3)	7 (15.6)	0.196
INMUNOSUP	13 (9.3)	8 (8.4)	5 (11.1)	0.756
QT	8 (5.7)	3 (3.2)	5 (11.1)	0.111
ANTIAG	56 (40.0)	36 (37.9)	20 (44.4)	0.46
ANTICOAG	30 (21.4)	19 (20.0)	11 (24.4)	0.549
DIUR	46 (32.9)	32 (33.7)	14 (31.1)	0.762
METFORM	28 (20.0)	17 (17.9)	11 (24.4)	0.366
ATB30Dprevio	41 (29.3)	27 (28.4)	14 (31.1)	0.744
ANEMIA	34 (24.3)	26 (27.4)	8 (17.8)	0.216
CRBASAL	11 (100.0)	10 (100.0)	1 (100.0)	1
QX30días	25 (17.9)	21 (22.1)	4 (8.9)	0.057
VIH	2 (1.4)	1 (1.1)	1 (2.2)	0.541
HEP	5 (3.6)	3 (3.2)	2 (4.4)	0.656
NEUTROP	1 (0.7)	1 (1.1)	0	1
INMUNOSUPRIM	16 (11.4)	10 (10.5)	6 (13.3)	0.626
INGPREVIOUMI	24 (17.1)	17 (17.9)	7 (15.6)	0.732
CORTICOIDES	18 (12.9)	12 (12.6)	6 (13.3)	0.908
INGULT30D	76 (54.3)	52 (54.7)	24 (53.3)	0.876
DESNUT	16 (11.4)	10 (10.5)	6 (13.3)	0.626
ING_QXCARDIACA	33 (23.6)	27 (28.4)	6 (13.3)	0.049
TRASPLANTE	1 (0.7)	1 (1.1)	0	1
ING_OTRAQX	1 (0.7)	1 (1.1)	0	1
ING_CORONARIO	18 (12.9)	14 (14.7)	4 (8.9)	0.334
ING_PCR	13 (9.3)	10 (10.5)	3 (6.7)	0.549

ING_RESP	61 (43.6)	38 (40.0)	23 (51.1)	0.216
ING_NRL	9 (6.4)	4 (4.2)	5 (11.1)	0.147
POLITRAUMA	1 (0.7)	0	1 (2.2)	0.321
TCE	2 (1.4)	1 (1.1)	1 (2.2)	0.541
E.DIGESTIVA	12 (8.6)	8 (8.4)	4 (8.9)	1
SHOCK	59 (42.1)	39 (41.0)	20 (44.4)	0.704
CARDIOG	32 (22.9)	23 (24.2)	9 (20.0)	0.58
DISTRIB	15 (10.7)	5 (5.3)	10 (22.2)	0.006
SEPTICO	0	0	0	1
OBSTRUCTIVO	3 (2.1)	3 (3.2)	0	0.551
HEMORRÁGICO	11 (7.9)	9 (9.5)	2 (4.4)	0.503
E.HEMATOLÓGICA	3 (2.1)	2 (2.1)	1 (2.2)	1
FMO	54 (38.6)	34 (35.8)	20 (44.4)	0.326
SEPSIS	0	0	0	1
FRA	138 (98.6)	93 (97.9)	45 (100.0)	1
FRAING	106 (76.8)	69 (74.2)	37 (82.2)	0.295
FRAUMI	34 (24.6)	25 (26.9)	9 (20.0)	0.379
FRAgudo	102 (73.9)	68 (73.1)	34 (75.6)	0.76
FRReag	36 (26.1)	25 (26.9)	11 (24.4)	0.76
FR_OLIG	129 (93.5)	87 (93.5)	42 (93.3)	1
FRANO	9 (6.5)	6 (6.5)	3 (6.7)	1
PRERENAL	137 (99.3)	92 (98.9)	45 (100.0)	1
POSTRENAL	11 (8.0)	6 (6.5)	5 (11.1)	0.338
RESUELTO	29 (21.0)	21 (22.6)	8 (17.8)	0.516
INFECTRRC	45 (32.1)	0	45 (100.0)	< 0.001
CONTRASTE	114 (81.4)	70 (73.7)	44 (97.8)	< 0.001
NEUTROPENIAUMI	10 (7.1)	6 (6.3)	4 (8.9)	0.727
QXURGUMI1	35 (25.0)	20 (21.1)	15 (33.3)	0.117
CORTICOIDESUMI	114 (81.4)	72 (75.8)	42 (93.3)	0.013
SDRA	60 (42.9)	32 (33.7)	28 (62.2)	0.001
VM_7D	100 (71.4)	61 (64.2)	39 (86.7)	0.006
NPT	13 (9.3)	6 (6.3)	7 (15.6)	0.116
VVC_5D	130 (92.9)	86 (90.5)	44 (97.8)	0.168
SV_5D	124 (88.6)	80 (84.2)	44 (97.8)	0.018
COLONIZAC	2 (1.42)	2 (2.10)	0 (NaN)	1
SARM	3 (2.1)	3 (3.2)	0	0.551
ENTEROVR	0	0	0	1
P.AMULTIR	16 (11.4)	8 (8.4)	8 (17.8)	0.104
ENTEROBLEE	36 (25.7)	20 (21.1)	16 (35.6)	0.067
BGNCARBAP	10 (7.1)	3 (3.2)	7 (15.6)	0.013
BGNMULTIR	16 (11.4)	7 (7.4)	9 (20.0)	0.028
Año				0.17
2019	54 (38.6)	37 (38.9)	17 (37.8)	
2020	55 (39.3)	41 (43.2)	14 (31.1)	
2021	31 (22.1)	17 (17.9)	14 (31.1)	
RAZA				0.343
1	121 (86.4)	82 (86.3)	39 (86.7)	
2	4 (2.9)	4 (4.2)	0	
3	15 (10.7)	9 (9.5)	6 (13.3)	
Diabetes				0.306
No	79 (56.4)	56 (58.9)	23 (51.1)	
Type 1	7 (5.0)	3 (3.2)	4 (8.9)	
Type 2	54 (38.6)	36 (37.9)	18 (40.0)	
GRADO_AKIN				0.595
1	6 (4.3)	4 (4.3)	2 (4.4)	
2	84 (60.9)	54 (58.1)	30 (66.7)	
3	48 (34.8)	35 (37.6)	13 (28.9)	
GRADOKDIGO				0.773
1	6 (4.3)	4 (4.3)	2 (4.4)	
2	83 (60.1)	54 (58.1)	29 (64.4)	
3	49 (35.5)	35 (37.6)	14 (31.1)	
GCS_ING	15 (10; 15)	15 (10; 15)	15 (10; 15)	0.883

IMC: índice de masa corporal; DE: desviación estándar; DDS: descontaminación digestiva selectiva; EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; ARA-II:

antagonistas del receptor de angiotensina II; ATB: antibióticos; D: días; UCI Unidad de cuidados intensivos; MOF: insuficiencia orgánica múltiple; FR: insuficiencia renal; TRRC: terapia de reemplazo renal continua; SDRA: síndrome respiratorio agudo; VM: ventilación mecánica; CVC: catéter venoso central; CU: catéter urinario; MRSA: Staphylococcus aureus resistente a meticilina; VR: resistente a vancomicina; MDR: multirresistente; BLEE: beta-lactamasa de espectro extendido; GNB: Bacterias Gram negativas.

Se presentan los resultados de las características de los pacientes divididos en dos grupos: aquellos que no tienen infección `por TRRC` y aquellos que sí tienen infección. También se incluyen los p-valores para cada característica, indicando la significancia estadística de las diferencias entre los grupos. En cuanto a las características demográficas y clínicas, un porcentaje significativamente mayor de pacientes con infección reporta: uso de drogas (11.1% vs 1.1%), EPOC (24.4% vs 8.4%), enfermedad vascular periférica (60% vs 37.9), el uso de inhibidores de la ECA (40.0% vs 22.1%) y el ingreso por shock distributivo (22.2% vs 5.3%) en comparación con el grupo sin infección con p-valor < 0.027. En ingreso por cirugía cardíaca fue menos común en pacientes con infección (13.3% vs 28,4%) así como la proporción de DDS (31.1% vs 70,5%) en comparación con aquellos sin infección con p-valor<0.049.

El uso de contraste (97,8% vs 73,7%), el uso de corticoides en la UCI (93,3% vs 75,8%) son más frecuentes en pacientes con infección (93.3%) comparado con aquellos sin infección (75.8%). Además, el SDRA (62,2% vs 33,7%), el uso de ventilación mecánica por más de 7 días (86.7% vs 64,2%), el uso de sonda vesical por más de 5 días (97.8% vs 84,2%), la presencia de BGN carbapenemasas fueron más frecuente en pacientes con infección (15.6% vs 3,2%), así mismo la presencia de BGN multirresistentes resultó más común en pacientes con infección (20.0% vs 7,4%) con p-valor<0.028.

Conclusiones particulares:

1. **Diferencias Significativas:** La mayoría de las características demográficas y clínicas, así como las condiciones y tratamientos, muestran diferencias significativas entre los grupos de pacientes con y sin infección. Esto sugiere que estas variables pueden estar asociadas con un mayor riesgo de desarrollar infecciones `INFECTRRC`.
2. **Factores de riesgo potenciales:** Características como el uso de drogas, EPOC, enfermedad vascular periférica, uso de IECA, uso de contraste, uso de corticoides en UMI, SDRA, ventilación mecánica prolongada y uso de sonda urinaria

prolongado son más comunes en pacientes infectados, indicando que estos pueden ser factores de riesgo importantes para desarrollar infecciones.

3. Importancia de los Tratamientos y Procedimientos: El uso de tratamientos y procedimientos invasivos, como ventilación mecánica y uso de sonda prolongado, así como el uso de corticoides y contraste, parece estar asociado con una mayor incidencia de infecciones.

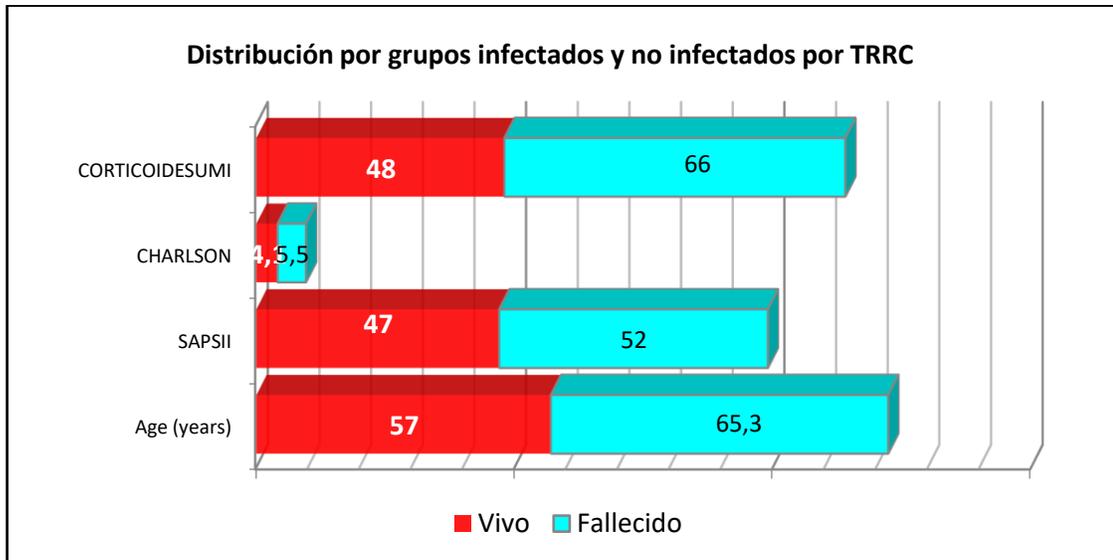


Gráfico 5. Distribución por Grupos Infectados y No Infectados por TRRC.

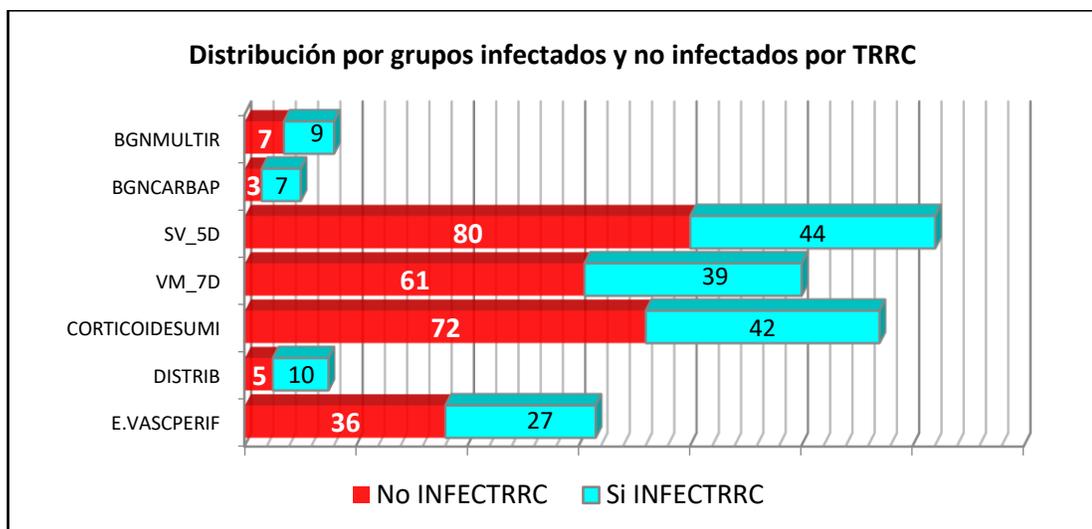


Gráfico 6. Distribución por Grupos Infectados y No Infectados por TRRC.

En resumen, los resultados sugieren que hay varias características demográficas, clínicas y de tratamiento que diferencian significativamente a los pacientes con infecciones `INFECTRRC` de aquellos sin ellas.

Tabla 13. Características de los pacientes según infección en TRRC en variables significativas.

Variable	Muestra Total N= 140	No INFECTRRC N= 95	Si INFECTRRC N = 45	p-valor
DROGAS	6 (4.3)	1 (1.1)	5 (11.1)	0.013
DDS	81 (57.9)	67 (70.5)	14 (31.1)	< 0.001
EPOC	19 (13.6)	8 (8.4)	11 (24.4)	0.01
E. VASCPERIF	63 (45.0)	36 (37.9)	27 (60.0)	0.014
IECA	39 (27.9)	21 (22.1)	18 (40.0)	0.027
ING_QXCARDIACA	33 (23.6)	27 (28.4)	6 (13.3)	0.049
DISTRIB	15 (10.7)	5 (5.3)	10 (22.2)	0.006
INFECTRRC	45 (32.1)	0	45 (100.0)	< 0.001
CONTRASTE	114 (81.4)	70 (73.7)	44 (97.8)	< 0.001
CORTICOIDESUMI	114 (81.4)	72 (75.8)	42 (93.3)	0.013
SDRA	60 (42.9)	32 (33.7)	28 (62.2)	0.001
VM_7D	100 (71.4)	61 (64.2)	39 (86.7)	0.006
SV_5D	124 (88.6)	80 (84.2)	44 (97.8)	0.018
BGNARBAP	10 (7.1)	3 (3.2)	7 (15.6)	0.013
BGNMULTIR	16 (11.4)	7 (7.4)	9 (20.0)	0.028

4.4 Análisis Multivariado Para Infección por TRRC

Se ha utilizado la regresión logística para modelar la variable de respuesta binaria (dicotómica), en este caso, `INFECTRRC` (presencia o ausencia de una infección por TRRC), se han incluido las variables con significación estadística (tabla 14) y el modelo seleccionó las que más se ajustan según BIC (DDS, Enfermedad vascular periférica y ventilación mecánica por más de 7 días.

Tabla 14. Regresión logística multivariada para infección por TRRC.

	P-value (†)	BIC(‡)	Odd-Ratio (95% CI)
DDS	< 0.001	176.5	0.10 (0.04; 0.26)
E.VASCPERIF	0.007	155.5	3.17 (1.33; 7.56)
VM_7D	< 0.001	164.3	7.91 (2.54; 24.66)

(†) Prueba de razón de verosimilitud, (‡) BIC si se elimina el factor. BIC es una medida de falta de ajuste. Para el modelo completo, **BIC = 153,2**. Tenga en cuenta que, si se elimina alguno de los factores, el valor BIC aumenta, empeorando así el ajuste.

La tabla muestra los resultados de una regresión logística multivariante, incluyendo los valores de p, BIC, y la razón de probabilidad (Odds Ratio, OR) con sus intervalos de confianza al 95% para varias variables predictoras.

Los resultados indican que la variable `DDS` está significativamente asociada con una disminución en la probabilidad de `INFECTRRC`. La razón (OR = 0.10) indica que la presencia de `DDS` reduce la probabilidad de `INFECTRRC` en un 90%. Este efecto es estadísticamente significativo ($p < 0.001$).

Por otra parte, la variable `E.VASCPERIF` (enfermedad vascular periférica) está significativamente asociada con un aumento en la probabilidad de `INFECTRRC`. La razón (OR = 3.17) sugiere que la presencia de `E.VASCPERIF` aumenta la probabilidad de `INFECTRRC` en más del triple. Este efecto es estadísticamente significativo ($p = 0.007$).

Finalmente, la variable `VM_7D` (ventilación mecánica por más de 7 días) está significativamente asociada con un gran aumento en la probabilidad de `INFECTRRC`. La razón (OR = 7.91) indica que la ventilación mecánica por más de 7 días aumenta significativamente la probabilidad de `INFECTRRC`. Este efecto es estadísticamente significativo ($p < 0.001$).

Evaluación del Modelo: El BIC del modelo completo es 153.2. Si se elimina alguna de las variables del modelo, el BIC aumenta, lo que indica un peor ajuste del modelo sin esa variable. El BIC es una medida que penaliza la complejidad del modelo, y un valor más bajo indica un mejor equilibrio entre ajuste y complejidad.

Se puede concluir que la presencia de `DDS` reduce significativamente la probabilidad de `INFECTRRC` en un 90%, por lo cual se considera un factor protector para las infecciones por TRRC; pero la presencia de Enfermedad Vascular Periférica y la ventilación mecánica por más de 7 días aumentan significativamente la probabilidad de `INFECTRRC` en un 217% y 691% respectivamente. Estos dos elementos son factores de riesgo para que aumente la probabilidad de infecciones nosocomiales por hemofiltración (TRCC).

4.5 Análisis Univariado de los Datos de los Pacientes Global y Por Supervivencia

Tabla 15. Características de los pacientes: global y por supervivencia.

Variable	En General N = 140	Vivo N = 66	Fallecido N = 74	p-valor
Edad (años)	61.4 ± 14.7	57.0 ± 16.1	65.3 ± 12.2	< 0.001
Sexo female	45 (32.1)	20 (30.3)	25 (33.8)	0.66
IMC (kg/m2)	29.0 ± 5.9	28.4 ± 5.8	29.5 ± 6.0	0.28
APACHE-II	21.0 ± 6.6	20.3 ± 6.5	21.7 ± 6.7	0.217
SOFA	8.1 ± 3.1	8.0 ± 3.5	8.2 ± 2.9	0.68
SAPSII	49.6 ± 14.1	47.0 ± 14.5	52.0 ± 13.3	0.034
CHARLSON	4.8 ± 3.0	4.1 ± 3.1	5.5 ± 2.7	0.008
DDS	81 (57.9)	43 (65.2)	38 (51.4)	0.099
Muerte				
No	66 (47.1)	66 (100.0)	-	
ICU	66 (47.1)	-	66 (89.2)	
Hospital	8 (5.7)	-	8 (10.8)	
FUMA	57 (40.7)	27 (40.9)	30 (40.5)	0.965
ALCOHOL	23 (16.4)	9 (13.6)	14 (18.9)	0.4
DROGAS	6 (4.3)	3 (4.5)	3 (4.0)	1
COVID19	21 (15.0)	11 (16.7)	10 (13.5)	0.602
GRIPEA	2 (1.4)	1 (1.5)	1 (1.4)	1
E.HEP	9 (6.4)	2 (3.0)	7 (9.5)	0.172
ICC	40 (28.6)	19 (28.8)	21 (28.4)	0.957
ERC	41 (29.3)	20 (30.3)	21 (28.4)	0.803
EPOC	19 (13.6)	10 (15.2)	9 (12.2)	0.606
ASMA	9 (6.4)	5 (7.6)	4 (5.4)	0.735
E.VASCPERIF	63 (45.0)	26 (39.4)	37 (50.0)	0.208
DM	62 (44.3)	26 (39.4)	36 (48.6)	0.271
DISLIP	80 (57.1)	33 (50.0)	47 (63.5)	0.107
HTA	98 (70.0)	42 (63.6)	56 (75.7)	0.121
FA	27 (19.3)	12 (18.2)	15 (20.3)	0.755
NEOPSOLPREVIA	17 (12.1)	4 (6.1)	13 (17.6)	0.037
NEOPHEMATPREV	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (1.4)	1
NEOPSOLACTIVA	5 (3.6)	2 (3.0)	3 (4.0)	1
NEOHEMATACTIV	5 (3.6)	1 (1.5)	4 (5.4)	0.37
TTESOLIDO	7 (5.0)	2 (3.0)	5 (6.8)	0.447
TTEHEMAT	3 (2.1)	0 (0.0)	3 (4.0)	0.247
AINES	4 (2.9)	1 (1.5)	3 (4.0)	0.622
IECA	39 (27.9)	17 (25.8)	22 (29.7)	0.601
ARAII	31 (22.1)	10 (15.2)	21 (28.4)	0.06
INMUNOSUP	13 (9.3)	5 (7.6)	8 (10.8)	0.51
QT	8 (5.7)	1 (1.5)	7 (9.5)	0.066
ANTIAG	56 (40.0)	26 (39.4)	30 (40.5)	0.89
ANTICOAG	30 (21.4)	10 (15.2)	20 (27.0)	0.087
DIUR	46 (32.9)	22 (33.3)	24 (32.4)	0.91
METFORM	28 (20.0)	12 (18.2)	16 (21.6)	0.612
ATB30Dprevio	41 (29.3)	13 (19.7)	28 (37.8)	0.019
ANEMIA	34 (24.3)	14 (21.2)	20 (27.0)	0.423
CRBASAL	11 (100.0)	6 (100.0)	5 (100.0)	1
QX30días	25 (17.9)	14 (21.2)	11 (14.9)	0.328
VIH	2 (1.4)	1 (1.5)	1 (1.4)	1
HEP	5 (3.6)	2 (3.0)	3 (4.0)	1
NEUTROP	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (1.4)	1
INMUNOSUPRIM	16 (11.4)	5 (7.6)	11 (14.9)	0.176
INGPREVIUIMI	24 (17.1)	11 (16.7)	13 (17.6)	0.888
CORTICOIDES	18 (12.9)	6 (9.1)	12 (16.2)	0.209
INGULT30D	76 (54.3)	33 (50.0)	43 (58.1)	0.336
DESNUT	16 (11.4)	8 (12.1)	8 (10.8)	0.808

ING_QXCARDIACA	33 (23.6)	19 (28.8)	14 (18.9)	0.17
TRASPLANTE	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (1.4)	1
ING_OTRAQX	1 (0.7)	1 (1.5)	0 (0.0)	0.471
ING_CORONARIO	18 (12.9)	8 (12.1)	10 (13.5)	0.806
ING_PCR	13 (9.3)	4 (6.1)	9 (12.2)	0.214
ING_RESP	61 (43.6)	27 (40.9)	34 (46.0)	0.549
ING_NRL	9 (6.4)	2 (3.0)	7 (9.5)	0.172
POLITRAUMA	1 (0.7)	1 (1.5)	0 (0.0)	0.471
TCE	2 (1.4)	1 (1.5)	1 (1.4)	1
E.DIGESTIVA	12 (8.6)	7 (10.6)	5 (6.8)	0.417
SHOCK	59 (42.1)	28 (42.4)	31 (41.9)	0.949
CARDIOG	32 (22.9)	13 (19.7)	19 (25.7)	0.4
DISTRIB	15 (10.7)	10 (15.2)	5 (6.8)	0.109
SEPTICO	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1
OBSTRUCTIVO	3 (2.1)	1 (1.5)	2 (2.7)	1
HEMORRÁGICO	11 (7.9)	6 (9.1)	5 (6.8)	0.608
E.HEMATOLÓGICA	3 (2.1)	2 (3.0)	1 (1.4)	0.602
FMO	54 (38.6)	27 (40.9)	27 (36.5)	0.592
SEPSIS	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1
FRA	138 (98.6)	65 (98.5)	73 (98.7)	1
FRAING	106 (76.8)	52 (80.0)	54 (74.0)	0.402
FRAUMI	34 (24.6)	14 (21.5)	20 (27.4)	0.425
FRAgudo	102 (73.9)	48 (73.8)	54 (74.0)	0.987
FRReag	36 (26.1)	17 (26.1)	19 (26.0)	0.987
FR_OLIG	129 (93.5)	59 (90.8)	70 (95.9)	0.306
FRANO	9 (6.5)	6 (9.2)	3 (4.1)	0.306
PRERENAL	137 (99.3)	64 (98.5)	73 (100.0)	0.471
POSTRENAL	11 (8.0)	7 (10.8)	4 (5.5)	0.252
RESUELTO	29 (21.0)	25 (38.5)	4 (5.5)	< 0.001
INFECTRRC	45 (32.1)	17 (25.8)	28 (37.8)	0.127
CONTRASTE	114 (81.4)	51 (77.3)	63 (85.1)	0.232
NEUTROPENIAUMI	10 (7.1)	4 (6.1)	6 (8.1)	0.749
QXURGUMI	35 (25.0)	17 (25.8)	18 (24.3)	0.845
CORTICOIDESUMI	114 (81.4)	48 (72.7)	66 (89.2)	0.012
SDRA	60 (42.9)	25 (37.9)	35 (47.3)	0.261
VM_7D	100 (71.4)	47 (71.2)	53 (71.6)	0.957
NPT	13 (9.3)	5 (7.6)	8 (10.8)	0.51
VVC_5D	130 (92.9)	61 (92.4)	69 (93.2)	1
SV_5D	124 (88.6)	59 (89.4)	65 (87.8)	0.773
COLONIZAC	2 (66.7)	1 (100.0)	1 (50.0)	1
MARSA	3 (2.1)	1 (1.5)	2 (2.7)	1
ENTEROVR	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1
P.AMULTIR	16 (11.4)	7 (10.6)	9 (12.2)	0.773
ENTEROBLEE	36 (25.7)	18 (27.3)	18 (24.3)	0.69
BGNCARBAP	10 (7.1)	5 (7.6)	5 (6.8)	1
BGNMULTIR	16 (11.4)	7 (10.6)	9 (12.2)	0.773
Año				0.164
2019	54 (38.6)	27 (40.9)	27 (36.5)	
2020	55 (39.3)	29 (43.9)	26 (35.1)	
2021	31 (22.1)	10 (15.2)	21 (28.4)	
RAZA				0.614
1	121 (86.4)	56 (84.8)	65 (87.8)	
2	4 (2.9)	3 (4.5)	1 (1.4)	
3	15 (10.7)	7 (10.6)	8 (10.8)	
Diabetes mellitus				0.3
No	79 (56.4)	41 (62.1)	38 (51.4)	
Type 1	7 (5.0)	4 (6.1)	3 (4.1)	
Type 2	54 (38.6)	21 (31.8)	33 (44.6)	
GRADO_AKIN				0.282
1	6 (4.3)	2 (3.1)	4 (5.5)	
2	84 (60.9)	36 (55.4)	48 (65.8)	
3	48 (34.8)	27 (41.5)	21 (28.8)	
GRADOKDIGO				0.391
1	6 (4.3)	2 (3.1)	4 (5.5)	
2	83 (60.1)	36 (55.4)	47 (64.4)	

3	49 (35.5)	27 (41.5)	22 (30.1)	
GCS_ING	15 (10; 15)	15 (13; 15)	14 (10; 15)	0.023

De las 103 variables estudiadas, sólo 6 resultaron significativas en la comparación entre pacientes fallecidos y vivos como se puede observar en la tabla 16.

Tabla 16. Características de los pacientes: global y por supervivencia en aquellas variables que resultaron significativas.

	Muestra Total N= 140	Vivo N= 95	Fallecido N = 45	p-valor
Edad (años)	61.4 ± 14.7	57.0 ± 16.1	65.3 ± 12.2	< 0.001
SAPSII	49.6 ± 14.1	47.0 ± 14.5	52.0 ± 13.3	0.034
CHARLSON	4.8 ± 3.0	4.1 ± 3.1	5.5 ± 2.7	0.008
RESUELTO	29 (21.0)	25 (38.5)	4 (5.5)	< 0.001
CORTICOIDESUMI	114 (81.4)	48 (72.7)	66 (89.2)	0.012
GSC_ING	15 (10;15)	15(13;15)	14(10,15)	0.023

La Tabla 16, muestra las características de los pacientes globalmente y por supervivencia, destacando las variables significativas.

Los resultados indican que la edad es significativamente mayor en los pacientes fallecidos en comparación con los supervivientes, lo que sugiere que la edad avanzada está asociada con una mayor probabilidad de mortalidad. Análogamente SAPSII, índice de Charlson y uso de corticoides en UMI resultaron ser significativamente mayores en los pacientes fallecidos con p-valor <0.034, lo que indica que una mayor puntuación en SAPSII, Charlson y consumo de corticoides están asociadas con una mayor mortalidad. Por otra parte, la puntuación del Glasgow Coma Score (GCS_ING) es significativamente menor en los pacientes fallecidos, indicando que una menor puntuación de GCS_ING está asociada con una mayor mortalidad con p-valor=0.023. Por otro lado, una mayor proporción de pacientes en el grupo superviviente tiene el estado RESUELTO (paciente con resolución del fracaso renal al alta de UCI), comparado con el grupo fallecido, lo que sugiere que el fracaso renal resuelto está asociado con una mayor probabilidad de supervivencia con p-valor <0.001; ver (Gráficos 7 y 8).

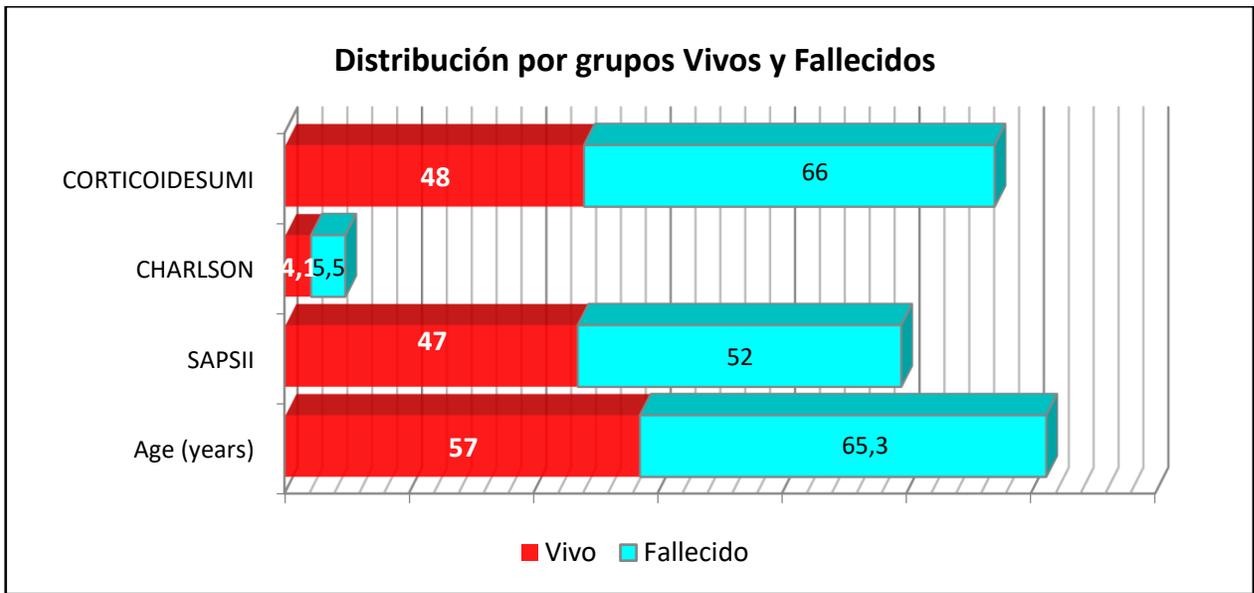


Gráfico 7. *Distribución por Grupos de Supervivencia.*

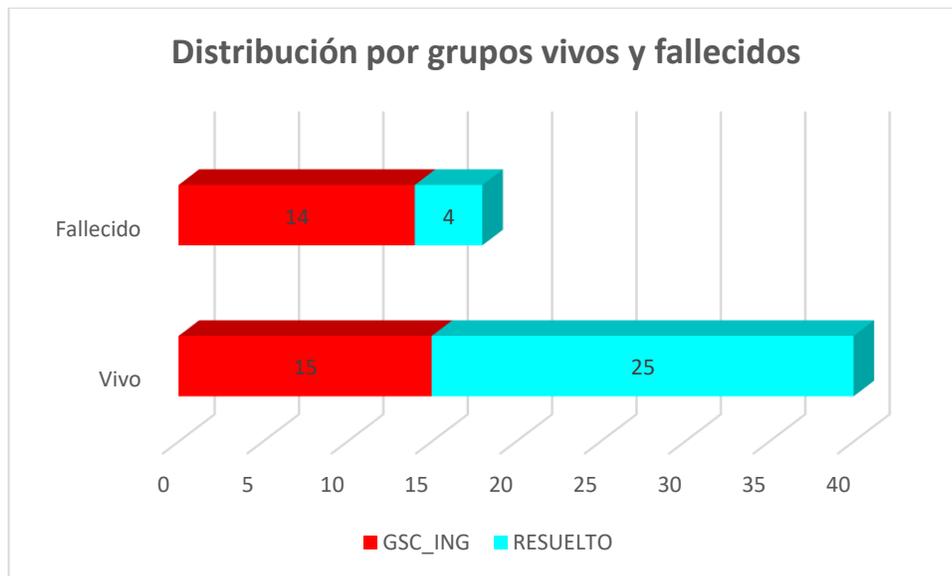


Gráfico 8. *Distribución por Grupos de Supervivencia.*

4.6 Análisis Multivariado Según Supervivencia

Aunque hubo diferencias significativas en los datos de 6 variables (tabla 17), sólo 4 de ellas entraron al modelo (Edad por año, Resuelto, Corticoides en UCI y la Escala de Coma de Glasgow).

Tabla 17. Regresión logística multivariada por supervivencia.

	P-valor †	BIC ‡	Odd-Ratio (95% CI)
Edad, por año	< 0.001	171.5	1.06 (1.02; 1.09)
RESUELTO	< 0.001	184.2	0.06 (0.02; 0.22)
CORTICOIDES UMI	< 0.001	171	7.16 (2.22; 23.14)
GCS_ING, por unidad	0.001	168.8	0.83 (0.73; 0.94)

(†) Prueba de razón de verosimilitud, (‡) BIC si se elimina el factor. BIC es una medida de falta de ajuste. Para el modelo completo, BIC = 163,5. Tenga en cuenta que, si se elimina alguno de los factores, el valor BIC aumenta, empeorando así el ajuste.

La tabla 17, muestra los resultados de una regresión logística multivariante, incluyendo los valores de p, BIC, y la razón (Odds Ratio, OR) con sus intervalos de confianza al 95% para varias variables predictoras. El BIC es una medida que penaliza la complejidad del modelo, y un valor más bajo indica un mejor equilibrio entre ajuste y complejidad.

Los resultados indican que la edad está significativamente asociada con supervivencia. Cada año adicional aumenta la probabilidad de fallecer en un 6% (OR = 1.06), y este efecto es estadísticamente significativo ($p < 0.001$). Esto significa que hay una relación consistente y fuerte entre el aumento de la edad y la mayor probabilidad del evento, respaldada por una alta significación estadística. Por otro lado, la variable RESUELTO (fracaso renal resuelto al alta de UCI) está significativamente asociada con una disminución en la probabilidad de supervivencia (OR = 0.06). El efecto es estadísticamente significativo ($p < 0.001$). Esto significa que la presencia de la variable RESUELTO (resolución del fracaso renal al alta de UCI) reduce la probabilidad del evento en un 94%, lo cual es una disminución considerable y estadísticamente significativa.

La administración de corticoides en la UMI está asociada con un aumento en la probabilidad de fallecer en más de 7 veces. Para ser precisos, un OR de 7.16 sugiere que el riesgo aumenta en un 616%. El valor p indica que la asociación entre el uso de corticoides y el aumento de la probabilidad del evento es altamente significativa, proporcionando una fuerte evidencia de que esta relación no es debido al azar.

Cada unidad adicional en la puntuación de GCS_ING está asociada con una disminución del 17% en la probabilidad de fallecer (OR = 0.83). Este efecto es estadísticamente significativo ($p = 0.001$). Esto es respaldado por un (OR) menor que 1 para GCS_ING, indicando que una mejor puntuación del Glasgow Coma Score (indicativa de mejor estado neurológico) está asociada con una reducción significativa de riesgo. El BIC del modelo completo es 163.5. Si se elimina alguna de las variables del modelo, el BIC aumenta, lo que indica un peor ajuste del modelo sin esa variable.

En la tabla existen dos factores de riesgo (Edad y CORTICOIDES UMI) y dos factores protectores (RESUELTO y GCS_ING). El factor "RESUELTO" tiene un Odd-Ratio de 0.06, lo que sugiere que el fracaso renal resuelto al alta de UCI reduce significativamente la probabilidad del evento adverso en comparación con no resolverlo. Similarmente, "GCS_ING" con un Odd-Ratio de 0.83 indica que un mayor valor de esta variable está asociado con una menor probabilidad del evento. Estos porcentajes indican el cambio en la probabilidad de `supervivencia` asociado con cada variable en la tabla.

La Figura 1 muestra un diagrama de caja para la probabilidad ajustada de infección nosocomial dada por el modelo logístico según la presencia o ausencia de infección nosocomial. Así, como se muestra en la figura, al 75% de los pacientes sin infección, el modelo les asigna una probabilidad de infección inferior al 31,5%, mientras que sólo al 25% de los pacientes con infección se les asigna una probabilidad de infección inferior al 31,5%.

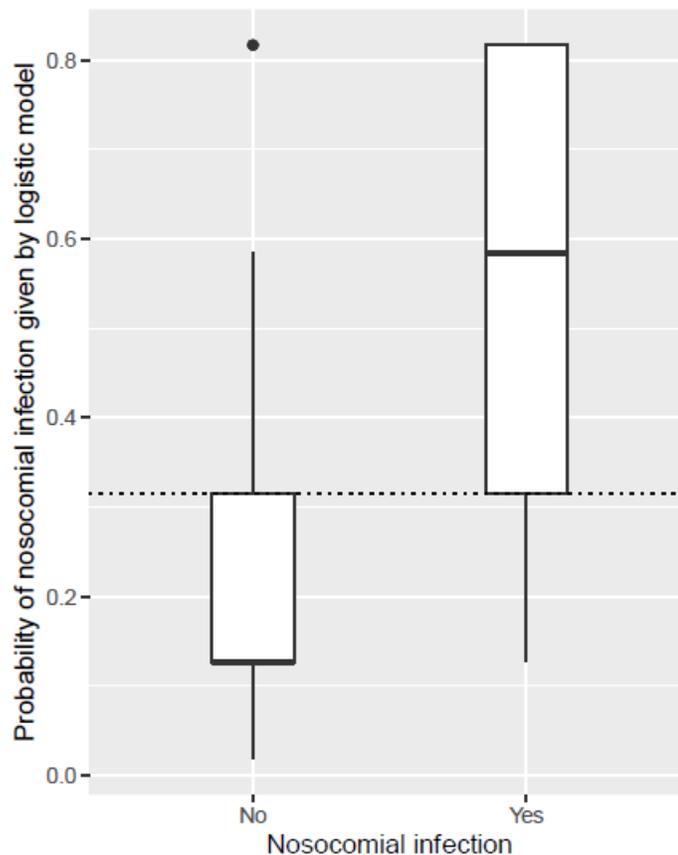


Figura 1. Diagrama de Caja. Probabilidad de IN.

4.6.1 Análisis de Supervivencia

Para el análisis de supervivencia **se consideró como tiempo** hasta la infección nosocomial en pacientes con TRRC, **al que transcurre entre el inicio de la TRRC y la incidencia de una infección nosocomial**. Para aquellos pacientes que no presentaron infección, el tiempo entre el inicio de la TRRC y el final de seguimiento se consideró como observación censurada a la derecha. Nos referiremos también a este periodo como la supervivencia libre de infección nosocomial. La función de supervivencia para T según el régimen de DDS se define como: $S(t, DDS) = \Pr(T > t | DDS)$ donde DDS toma valores Si/No.

Estimamos las funciones de supervivencia $S(t, SDD)$ utilizando el método de Kaplan-Meier y las comparamos utilizando el test de Mantel-Haenzel Log-rank. De las funciones estimadas obtenemos las estimaciones de las medianas para cada uno de los regímenes de DDS.

En la siguiente tabla 18 se muestran las medianas para cada uno de los regímenes DDS y sus correspondientes intervalos de confianza al 95%. Obsérvese que el extremo superior del intervalo de confianza al 95% para la mediana en el grupo DDS no es estimable.

Tabla 18. Mediana del tiempo de Supervivencia obtenida por Kaplan-Meier.

DDS	N	Eventos	Mediana		
			Estimación	IC 95%	
				Límite Inferior - Límite Superior	
NO	59	31	12	8	23
SI	81	14	65	28	NA

Los datos indican que la profilaxis (DDS) está asociada con una mayor mediana del tiempo de supervivencia sin infección nosocomial y con un menor número de eventos de infección nosocomial. Los pacientes que no recibieron DDS tienen una mediana del tiempo de supervivencia de 12 días, mientras que los pacientes que recibieron DDS tienen una mediana significativamente mayor de 65 días. Esto sugiere que DDS es una intervención efectiva para reducir el riesgo de infecciones nosocomiales en los pacientes estudiados.

En la figura 2 se muestran las curvas de supervivencia correspondientes al tiempo desde el inicio de la TRRC hasta la incidencia de infección.

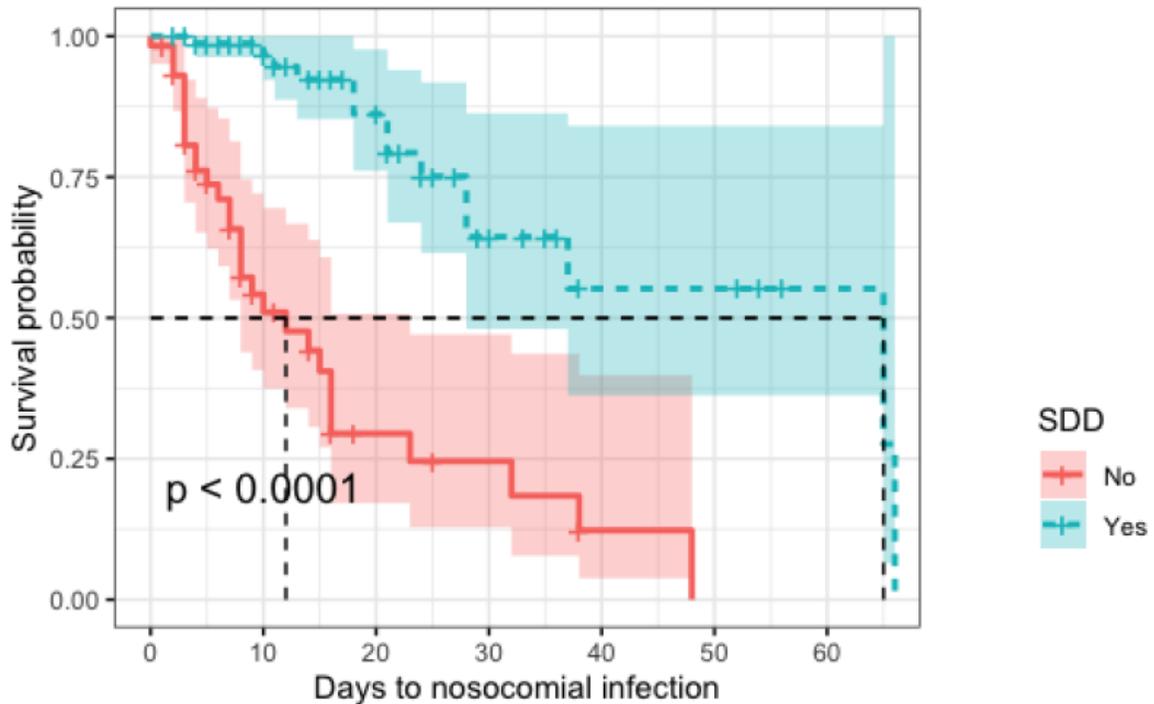


Figura 2. Curva de Supervivencia.

Análisis gráfico: La proporción de pacientes sin infección nosocomial disminuye a lo largo del tiempo para ambas curvas. La curva azul (si DDS) está consistentemente por encima de la curva roja (No DDS), lo que sugiere que los pacientes que recibieron DDS tuvieron una mayor probabilidad de no desarrollar una infección nosocomial en comparación con aquellos que no recibieron DDS. Inicialmente las frecuencias de pacientes en riesgo fueron de 59 (no DDS) y 81 (si DDS). Nótese que las líneas de trazos verticales corresponden a las medianas de los días de supervivencia (12 para los pacientes no DDS y 65 para los DDS).

Los pacientes con DDS no solo se infectan menos, sino que tardan más en infectarse. En los 5 primeros días, el grupo sin DDS, un 25 ya estaba infectado, y del otro ninguno. En el día 12, el 50% del grupo sin DDS había alcanzado alguna infección mientras que, en el otro, ninguno.

Al comparar las curvas de supervivencia con Long-Rank, el p-valor de esta prueba es menor a 0.0001, lo cual indica que hay una diferencia estadísticamente significativa entre las dos curvas. Esto sugiere que la profilaxis (DDS) tiene un impacto significativo en la reducción de las infecciones nosocomiales.

5. DISCUSIÓN

Se llevó a cabo un estudio que reclutó a 140 pacientes con indicación de TRRC ingresados en dos UCI, 81 del Hospital Universitario Dr. Negrín que estaban en un ambiente con DDS y 59 del Hospital Universitario Insular sin ambiente DDS en el lapso 2019 -2021; y se analizaron los resultados. De un total de 140 pacientes, solo 45 presentaron infección nosocomial por TRRC, 14 (17,3%) pacientes del subgrupo con DDS y 31 (52,5%) sin DDS. La incidencia de infecciones nosocomiales (Neumonía asociada a ventilación mecánica, infección del tracto urinario, bacteriemia relacionada con catéter y las infecciones por bacterias multirresistentes), así como el número de eventos por 1000 días por cada IN fue superior en el subgrupo sin DDS; sin embargo, los días de VM, de uso de catéter urinario x días, de catéter arterial x días, de catéter central por días y estancia en UCI fue superior en el subgrupo con DDS.

Se ha demostrado en estudios reportados en la literatura médica la eficacia de la DDS en pacientes críticos en UCI; pero para este subgrupo de pacientes que tienen indicación de TRRC, suelen ser muy escasos¹³¹, lo que hace apremiante resaltar los resultados obtenidos en nuestra investigación donde la DDS resultó eficiente para reducir las IN asociadas a TRRC y sobre la ITU-SU en particular. Reconocemos que existen muchos estudios y guías que han destacado la TRR como un factor de riesgo de infecciones nosocomiales^{129,26,36}. Además, las guías americanas IDSA incluso lo consideran un factor predisponente para el desarrollo de infecciones por BMR¹²⁹. Respecto a esto, nuestros resultados muestran el valor protector de aplicar SDD a estos pacientes que se sometieron a TRR, como demostramos previamente en nuestro entorno con una población mixta de UCI²⁶.

Este tipo de pacientes presenta la mayor incidencia de ITU-SU, como lo demuestran investigaciones previas (D'Agata E et al. 2000⁴³, Mol M, et al. 2008²¹ y Song J, et al. 2017²⁰), donde las infecciones nosocomiales más comunes en la población con HD fueron las urinarias, representando el 47% de los casos. Sin embargo, en nuestro estudio fue el subgrupo con mayor tasa de reducción de ITU-SU [0.075 (IC 95%: 0.009-0.64)], ocupando el primer lugar, con 92.5%. Le siguió la reducción de gérmenes multirresistentes [0.156 (IC 95%: 0.048-0.506)] de 84.4%, y NAVM [0.174 (IC 95%: 0.069-0.443)] con reducción del 82.6%.

Estos resultados demuestran que hay un 95% de seguridad de que la verdadera relación de densidad se encuentra dentro de esos intervalos y que por tanto nuestros resultados sobre la eficacia de la DDS son significativos, en correspondencia con lo reportado por varios estudios que han

demostrado que tanto la DDS como la DOS reducen la incidencia de infecciones nosocomiales, la colonización por bacterias gramnegativas multirresistentes^{132,139} y mejoran la supervivencia de los pacientes. El efecto de prevención con la profilaxis antibiótica parece exceder el efecto de prevención de la NAVM de varios métodos sin descontaminación evaluados en el grupo de pacientes con ventilación mecánica (de Jonge 201877; de Smet 200979; Plantinga 2017102; Vincent 2013¹¹²).

También determinamos una reducción en infecciones nosocomiales por bacteriemia relacionada con catéter [0.206 (IC 95%: 0.019-2.254)] con una tasa del 79.4% y por bacteriemia secundaria [0.356 (IC 95%: 0.102-1.242)] con un 64.4%. Estos resultados no fueron estadísticamente significativos, en nuestro estudio. Varios otros estudios en la literatura han demostrado una asociación entre la bacteriemia y el tracto gastrointestinal, ya sea por translocación directa o contaminación fecal de los catéteres circundantes^{133,140}. Falcone et al¹⁴¹ demostraron un mayor riesgo de infecciones del torrente sanguíneo por la colonización intestinal por carbapenemasas de *Klebsiella Pneumoniae*, específicamente metalo- β -lactamasa de Nueva Delhi (NDM) ¹⁴¹. Por lo tanto, en este escenario, la DDS podría contribuir a una disminución de la colonización y de las infecciones del torrente sanguíneo, como lo demostró un grupo holandés en 2011¹⁰⁴.

Es importante resaltar que son escasas las investigaciones que reportan medidas preventivas y gestión de riesgo para este subgrupo de pacientes con TRRC (diálisis continua) teniendo en cuenta que son sujetos críticos, generalmente con una enfermedad renal aguda e ingresados en una UCI, y que a pesar de ser una intervención que ayuda a la mejoría del paciente, no es menos cierto que como toda técnica invasiva favorece las infecciones nosocomiales. La IRA “per se”, además de ser un factor de riesgo para el desarrollo de infecciones, también se ha demostrado que aumenta el tiempo que los pacientes pasan en las UCI y la mortalidad a corto y largo plazo^{129,130,133}. Esto fue reportado en el metaanálisis de Abbasi et al. 2020²² que evaluaron las características de los pacientes y los factores de riesgo asociados con IN en pacientes con TRRC, identificando la estancia hospitalaria prolongada, duración extendida en hemodiálisis, uso de múltiples catéteres, edad avanzada, número de glóbulos blancos, historia de transfusión sanguínea y diabetes como los principales factores de riesgo asociados.

Así mismo, el estudio de Manhua Z. et al. 2018²⁵ identificó factores de riesgo asociados con neumonía nosocomial en pacientes con TRRC como edad avanzada, tiempo inicial de tratamiento prolongado, enfermedades subyacentes, trastornos de la consciencia, fracaso orgánico,

puntuación APACHE II alta¹³⁵ y puntuación del índice de comorbilidad de Charlson (CCI) alta¹³⁷. Entre los factores protectores, reportaron el elevado número de glóbulos blancos, albúmina y hemoglobina en suero. Esto va en correspondencia con algunos de nuestros resultados del análisis univariado donde un porcentaje significativamente mayor de pacientes con infección reporta: uso de drogas (11.1% vs 1.1%), EPOC (24.4% vs 8.4%), enfermedad vascular periférica (60% vs 37.9), el uso de inhibidores de la ECA (40.0% vs 22.1%) e ingreso por shock distributivo (22.2% vs 5.3%) en comparación con el grupo sin infección con p-valor < 0.027. El ingreso por cirugía cardíaca fue menos común en pacientes con infección (13.3% vs 28,4%) así como la proporción de DDS (31.1% vs 70,5%) en comparación con aquellos sin infección con p-valor<0.049.

El uso de contraste (97,8% vs 73,7%), de corticoides en la UCI (93,3% vs 75,8%), de ventilación mecánica por más de 7 días (86.7% vs 64,2%) y de sonda vesical por más de 5 días (97.8% vs 84,2%), también SDRA (62,2% vs 33,7%), bacteriemia secundaria (15.6% vs 3,2%), infecciones por bacteriemias multirresistentes (20% vs 7,4%) resultaron más comunes en pacientes con infección (p-valor<0.028).

En el análisis multivariado demostramos que la presencia de `DDS` reduce significativamente la probabilidad de infección tras TRRC en un 90%, por lo cual se considera un factor protector; mientras la presencia de enfermedad vascular periférica y la ventilación mecánica por más de 7 días, aumentan significativamente la probabilidad en un 21% y 691% respectivamente. Estos dos elementos son factores de riesgo¹³³ para que aumente la probabilidad de infecciones nosocomiales por hemofiltración (TRRC).

5.1 Discusión Sobre DDS en General

Varios metaanálisis y revisiones sistemáticas han destacado la eficacia de la DDS. La administración de la DDS es una práctica segura. Sin embargo, la última revisión de la base de datos Cochrane¹⁰³ indica que no se puede sacar ninguna conclusión sobre los efectos adversos de la DDS (trastornos gastrointestinales o reacciones alérgicas), ya que hubo poca información y datos escasos. Encontraron que la DDS estaba asociada con una reducción de las tasas de neumonía y una menor mortalidad general. La base de evidencia para la DDS incluye 12 metaanálisis de 36 ensayos controlados aleatorios, ilustrando sus potenciales beneficios en la reducción de las tasas de infección y la mejora de los resultados en pacientes de UCI. A pesar de la robusta evidencia que respalda su eficacia, la adopción de la DDS en la práctica clínica sigue siendo limitada. Las

principales barreras identificadas incluyen preocupaciones sobre la resistencia a los antibióticos, la percepción de baja prioridad clínica de la DDS y la necesidad de consenso entre los profesionales de la salud sobre su implementación. Algunos clínicos, particularmente microbiólogos y farmacéuticos de la UCI, expresan preocupaciones sobre el potencial aumento de la resistencia a los antibióticos como resultado del uso generalizado de la DDS¹⁰³.

El uso de DDS es controvertido, particularmente por el uso de antibiótico profiláctico sistémico y mortalidad. Las pautas europeas para el manejo de HAP sugieren el uso de descontaminación oral selectiva (DOS), pero no DDS completa. La principal razón para la restricción de su uso es el efecto incierto sobre la resistencia bacteriana, especialmente en partes del mundo donde la prevalencia de microorganismos resistentes es mayor^{103,124}, lo que contradice los resultados de Sánchez-Ramírez et al., 2018²⁶. Sin embargo, se ha encontrado que DDS es eficaz y segura en entornos con bajos niveles de resistencia (Wittekamp, B., et al. 2019¹²¹).

En la reciente revisión de Tejerina y de La Cal, 2023³³ encontramos investigaciones que **apuntan al efecto positivo de la DDS** para la reducción de infecciones nosocomiales en pacientes ingresados en UCI (Oostdijk et al 2013¹²², Ochoa-Aedella et al. 2011¹⁰⁶, Leone et al 2003³⁷, Houben et al 2014¹⁰⁷, Daneman et al, 2013⁶⁴, Kollef M, 2004¹⁰⁹, Sánchez-Ramírez, 2018²⁶, Buitinck S, 2019⁹⁹). **Otros que pronuncian rechazo a su aplicación** (Halaby et al., 2013¹¹⁰, Brink et al. 2013¹¹¹, Vincent VL, 2013¹¹², Lübbert et al, 2013¹¹³, Van S, et al. 2008¹¹⁴, Bassetti et al. 2014¹¹⁵, Wittekamp et al. 2015¹¹⁶, 2018⁴⁵; Rodríguez et al., 2024¹⁰⁵). Otros indican que resulta desconcertante que 23 años después, Brun-Buisson et al. 2012¹²⁴ hayan pasado por alto la única intervención (DDS) que sí funciona para controlar la endemidad y los brotes de ESBL-PE¹²⁵.

Por otro lado, **los que tienen una tendencia neutral**, encontraron que no hubo pruebas de que la DDS se asociara con un aumento de la incidencia de organismos resistentes a los antimicrobianos; sin embargo, los datos disponibles sobre la incidencia de cultivos positivos de organismos resistentes a los antimicrobianos no eran susceptibles de agrupación y, por tanto, el grado de certeza era muy bajo (Hammond NE, 2022¹³).

Finalmente, con relación a si la DDS reduce la mortalidad, **existen controversias al respecto**. Tejerina y de La Cal 2023³³, mostraron 16 metaanálisis de 73 ensayos clínicos, de ellos sólo 8 mostraron evidencias estadísticamente significativas para apoyar esta idea y 2 evidencias moderada. Entre los que reportan evidencia fuerte, el Roquilly, et al. 2015¹⁰¹ con una reducción de mortalidad significativa (OR 0,84; IC 95% 0,76-0,92) en pacientes con DDS. Plantinga, et al. 2018¹⁰² similarmente reportan una reducción de mortalidad (OR 0,82; IC 95% 0,72-0,93);

D'Amico, et al. 1998⁶⁶ (OR 0,80; IC 95% 0,69-0,93); Liberati, et al. (2004⁶⁷, 2009⁶⁸) con (OR 0,78; IC 95% 0,68-0,89) y (OR 0,71; IC 95% 0,61-0,82) respectivamente y Silvestri, et al. 2009³¹, (OR 0,74; IC 95% 0,61-0,91).

Estudios como los de Roquilly, et al. (2015)¹⁰¹ con un OR de 0,84; Silvestri, et al. 2009³² con un OR 0,74 y Liberati, et al. 2004⁶⁷ con un OR de 0,78 muestran una reducción más fuerte y significativa en la mortalidad.

Otros estudios examinados por Hammond NE et al. 2022¹³ apuntan a que la DDS reduce la mortalidad a largo plazo; sin embargo, aunque se han utilizado una comparación de diferentes métodos estadísticos en el contexto de un metaanálisis (métodos incluyen enfoques bayesianos y frecuentistas), los resultados siguen siendo contradictorios en cuanto a reducción de mortalidad a largo plazo en los estudios incluidos. En siete de ellos, se demuestra aumento de mortalidad a largo plazo (Korinek AM et al., 1993⁷⁴, Quinio B et al., 1996⁸⁷, Abele-Horn et al., 1997⁷⁵; Verwaest C et al., 1997⁹⁴; Wittekamp B et al., 2018⁴⁵ y Papoti S et al., 2019⁹¹) y 20 reportaron disminución, pero sólo en 4 de esos 20 (Ulrich C et al., 1989⁹²; Rocha L et al., 1992⁸³; de Jonge E et al., 2003⁷⁷ y de La Cal M et al., 2005⁷⁸), demostraron evidencia estadística significativa entre los dos grupos, más no así en el resto. ***Lo que no permite asegurar que la DDS sea efectiva para la reducción o aumento de mortalidad en pacientes de UCI con enfermedades nosocomiales.***

En nuestro estudio no analizamos mortalidad. Encontramos que, de los 140 pacientes estudiados, sólo 74 fallecieron. De 45 de los infectados tras TRRC, 17 (25.8%) quedaron vivos y 28 (37.8%) fallecieron. En el análisis univariado, los resultados demostraron que la edad es significativamente mayor en los pacientes fallecidos y que, junto a la gravedad del paciente (SAPSII), alta puntuación en el índice de Charlson y el consumo de corticoides en UCI, estaban asociados a la mortalidad en los pacientes infectados por TRRC (p-valor<0.034). En el multivariado, se encontraron dos factores de riesgo asociados a mortalidad entre los pacientes vivos y fallecidos: edad por año [1.06 (IC 95%: 1.02-1.09)] y uso de corticoides en UCI [7.16 (IC 95%: 2.22-23.14)]. Así mismo determinamos dos factores protectores: fracaso renal de alta en UCI (RESUELTO) [0.06 (IC 95%: 2.22-23.14)] y GCS al ingreso por unidad [0.83 (IC.95%: 0.73-0.94)].

5.2 Infecciones Nosocomiales (IN)

En nuestro estudio, encontramos diferencias significativas entre los subgrupos infectados y no infectados tras TRRC y con uso de DDS (p-valor<0.001). De un total de 140 pacientes, sólo 45 resultaron infectados. Determinamos en el análisis univariado, diferencias significativas en las características demográficas y clínicas y en algunas de condiciones y tratamientos. En el multivariado, demostramos que la DDS es un factor protector que reduce en un 90% la probabilidad de infección por TRRC [010 (IC 95%: 0.04-0.26)] (p-valor<0.001). Reportamos dos factores de riesgo, la enfermedad vascular periférica [3.17 (IC95%: 1.33-7.56)] y ventilación mecánica mayor a 7 días [7.91 (IC 95%: 2.54-24.66)] (p-valor<0.007).

Por otro lado, la tasa de incidencias o de infecciones en nuestro estudio muestra una reducción significativa en este tipo de pacientes. La mayor tasa de reducción fue ITU-SU, el 92,5%, que es una de las más frecuentes en ellos reportada en la literatura (47%). Caracterizada en Canarias según reportes ENVIN- Helics 2023⁵⁰ como la segunda más alta en nuestros hospitales. Similarmente, obtuvimos reducción significativa de Gérmenes multirresistentes en un 84,4% resultando la segunda mayor encontrada y NAVM en un 82,6%.

Estos resultados demuestran que en nuestro estudio la DDS fue una medida profiláctica efectiva para reducir la incidencia de diversas infecciones en pacientes en entornos clínicos con enfermedad renal aguda y terapia de sustitución renal continua, y que las tasas de infección se han mantenido estables a lo largo del tiempo evaluado. Habiendo sido escasamente estudiada, nuestros resultados coinciden con algunas investigaciones que muestran la eficacia en pacientes críticos sin TRRC, pero sí con DDS y algunos con TRRC y DDS. Por tanto, la implementación de DDS está asociada con una reducción significativa en la incidencia de diversas infecciones, con tasas de reducción que varían entre 82,6 % y 92.5% dependiendo del tipo de infección en este tipo de pacientes.

5.2.1 Neumonía Asociada a Ventilación Mecánica (NAVAM)

En nuestro estudio hemos encontrado 24 casos de NAVM (17 sin DDS vs 7 con DDS), con días de ventilación mecánica (1039 sin DDS vs 1889 con DDS) y eventos por 1000 días (16.362 sin DDS vs 3790 con DD) con diferencia significativa entre los subgrupos [0.174 (IC: 95%: 0.069-0.443)]. La tasa de reducción de esta infección fue significativa de 82,6 %, encontrando resultados

similares a los reportados por ENVIN-Helics 2023⁵⁰ donde la tasa de episodios de NAVM se ha mantenido por encima del objetivo propuesto; aunque en Canarias se ha mantenido a lo largo de los años por debajo del objetivo del proyecto, excepto en 2011 y 2017, pero que en 2021 tuvo un repunte de 10 episodios por 1000 días de VM, muy superior a lo planteado (ver imagen 5).

Algunos hallazgos reportados por estudios sobre infecciones del tracto respiratorio en pacientes con HD incluyen número de infectados en pacientes como los nuestros, pero no estuvieron en un ambiente DDS. En particular D'Agata et al., 2000⁴³ que estudiaron la neumonía entre otras afecciones, encontrando de un total de 47 pacientes, 9 (19%) con Neumonía. Tang y Chen, 2016⁴⁴ estudiaron todas las IN en 110 pacientes con HD, 43 (39%) fueron casos de infección del tracto respiratorio inferior, 23 (20,9%) eran casos de infección del tracto respiratorio superior, demostrando con ello, que estos pacientes presentan la mayoría (66, 60%) de casos de infecciones del tracto respiratorio, un porcentaje muy similar al reportado por nosotros en pacientes que no fueron tratados con DDS (17; 70,8%).

Por su parte Song et al., 2017²⁰ estudiaron la neumonía asociada a HD. Encontraron que del total de 105 pacientes con HDAP, los patógenos responsables se determinaron en 53 pacientes (50,4%). El patógeno más común fue *S. Aureus* (17, 16,1%), que consistía en *S. Aureus* sensible a meticilina (7, 6,6%) y SARM (10, 9,5%), seguido de *K. Pneumoniae* (11, 10,4%) y *S. Pneumoniae* (10, 9,5%) entre una diversidad de pacientes. Abele-Horn et al., 1997⁷⁵ reportaron una reducción significativa de la NAVM, con menor incidencia en el grupo con DDS.

Un estudio más reciente, Manhua Z et al., 2018²⁵ reportaron que de un total de 1160 pacientes sometidos a TRRC, 115 casos (12,5%) fueron incluidos en el grupo de neumonía nosocomial y 1015 en el grupo control. Identificaron el patógeno principal de los casos de neumonía nosocomial, el *Staphylococcus aureus* (58,57%) y los otros factores de riesgo encontrados fueron edad avanzada, APACHE II, alto entre otros, ***como los reportados por nuestro estudio.***

En metaanálisis del 2021, Minozzi et al.³⁴ reportaron que los tratamientos basados en profilaxis tópica reducen las infecciones respiratorias, pero no la mortalidad, en pacientes adultos que reciben ventilación mecánica durante al menos 48 horas, mientras que una combinación de antibióticos profilácticos tópicos y sistémicos reduce tanto la mortalidad general como las infecciones del tracto respiratorio. En los pacientes que recibieron la combinación de antibióticos tópicos más sistémicos, hubo menos muertes (datos de 18 estudios con 5290 pacientes) y probablemente menos pacientes con infecciones del tracto respiratorio (datos de 17 estudios con

2951 pacientes) en comparación con los que no recibieron tratamiento o placebo. No se excluye la posibilidad de que el componente sistémico de los tratamientos haya contribuido a la reducción de muertes.

En el metaanálisis del 2023, Tejerina y de La Cal³³, reportan incidencia de Neumonía asociada al ventilador en pacientes tratados con DDS comparado con el que no recibió DDS. Encontraron una reducción significativa [0.44 (IC 95%: 0.36-0.54)], indicando que los pacientes que recibieron DDS tenían un riesgo relativo de desarrollar NAVM en un 56% menos que el otro grupo.

Los resultados mostrados en los párrafos precedentes no estudian pacientes con TRRC, sin embargo, avalan los encontrados en nuestro estudio.

5.2.2 Infecciones por Gérmenes Multirresistentes (BMR)

La reducción de las IN por gérmenes multirresistentes tras DDS, ha sido controvertido en los estudios reportados. En nuestra investigación fue la segunda con mayor reducción encontrada detrás de ITU-SU. La reducción fue significativa (p-valor =0.028) y la tasa de incidencia fue de 84,4% [0.156(IC 95%: 0.048-0.506)]. Esto va en correspondencia con los resultados de varios estudios. Sánchez-Ramírez et al., 2018 demostraron que la DDS fue un factor protector para las infecciones adquiridas en la UCI causadas por patógenos gramnegativos MDR y *Acinetobacter baumannii* en el análisis multivariado²⁶. Observaron una reducción significativa (p < 0,001) de las infecciones por BGNMR (RR: 0,31; IC 95%: 0,23-0,41), que se asoció a tasas bajas de colonización resistente a la colistina y la tobramicina²⁶.

A su vez, en el metaanálisis de SuDDICU (2022) encontraron reducción estadísticamente significativa en la proporción de pacientes con cultivos de microorganismos en el grupo DDS en comparación con el grupo sin DDS⁹³.

Así mismo, los reportes en España indican que la tasa de pacientes en los que se identificaron BMR al ingreso de la UCI incrementó a lo largo del proyecto RZ en un 32,2%. En Canarias, siempre se mantuvo por debajo del 5,5%, la tasa de pacientes con BMR durante el ingreso a UCI, excepto en 2021, donde se ubica en 6,4% (ver imagen 6) y el porcentaje más alto lo ocupa Enterobacteriales BLEE (27-44%), seguido de *Pseudomonas* MR (8-28%), sin embargo, ha ido aumentando la tasa total de BMR durante el año 2021 (ver tabla 3).

Entre los reportados por Tejerina y de La Cal³³ sólo 5 (Leone M, 2003³⁷; Hammond NE, et al.1995⁹⁶; de Jonge et al. 2003⁷⁷; Oostdijk 2014¹⁰⁴; Buitink 2019⁹⁹) estudios encontraron colonización, aumento de infecciones y resistencia en pacientes con DDS reportados. Wittekamp BH, 2018⁴⁵, no encontró ninguna diferencia estadísticamente significativa en la incidencia de nuevas infecciones del torrente sanguíneo por BGNMR y tampoco hubo diferencias significativas en nuevos microorganismos altamente resistentes entre la DDS y la atención estándar.

En nuestro estudio, sólo dos pacientes del subgrupo no infectado tras TRRC tuvo colonización, no encontrándose diferencias significativas $p=1$. Por *Stafilococcus aureus* resistente a la metilicina (SARM) sólo 3 (3,2%) pacientes del subgrupo no infectado la presentaron en el otro, ninguno, aunque no hubo diferencias significativas entre ellos ($p= 0.551$). El subgrupo con tratamiento profiláctico DDS, 4 (4.9%) mostraron infección por bacterias multirresistentes en comparación con el otro 12 (20.3%) ($p=0.005$). ***Los pacientes con TRRC son los más propensos a padecer infecciones por este tipo de bacterias^{15,16}, sin embargo, en nuestro estudio hemos demostrado que la DDS fue eficaz, logrando reducirla de manera significativa.***

5.2.3 Infecciones del Tracto Urinario – SU

Nuestro estudio demostró que la DDS tuvo un efecto protector sobre el desarrollo de infecciones del tracto urinario en pacientes en la UCI sometidos a TRR. De hecho, disminuyó significativamente la tasa de infección urinaria en mil días de catéter urinario [IDR: 0,075 (0,009-0,64)]. Existe controversia en la literatura médica sobre los efectos de la DDS en la reducción de esta incidencia. Algunos autores han sugerido que puede existir una translocación por proximidad del recto a la vejiga, lo que puede favorecer la infección⁵². En este escenario, el DDS podría tener un papel en la prevención de la infección del tracto urinario. Por otro lado, otros estudios proponen que la disminución de las infecciones del tracto urinario se debe a la entrada de los antibióticos profilácticos DDS al torrente sanguíneo desde el tracto gastrointestinal, lo que también podría favorecer la toxicidad de estos fármacos^{35,29}. Medimos los niveles mínimos en plasma de tobramicina, gentamicina y vancomicina en la mayoría de los pacientes del grupo DDS, y no detectamos la presencia de estos medicamentos en el torrente sanguíneo de nuestros pacientes.

Otros encontraron que la dosis de tobramicina [1,13 (IC del 95%: 1,01 - 1,34)] y la diuresis el día 1 [0,54 (IC del 95%: 0,33 - 0,90)] siguieron siendo predictores significativos de fuga de tobramicina al torrente sanguíneo en pacientes en estado crítico agudo tratados con tobramicina

enteral como componente de DDS. Tenían rastros de tobramicina en la sangre, especialmente aquellos con shock severo, inflamación y posterior lesión renal aguda, lo que sugiere pérdida de la barrera intestinal y disminución de la eliminación renal. Inesperadamente, la tobramicina urinaria estuvo por encima del nivel mínimo terapéutico en la mitad de los pacientes⁶⁵.

Por tanto, el hecho anterior, y lo respaldado Mestrovic T et al., 2020⁵² sobre la reducción de infecciones del tracto urinario por proximidad en pacientes en DDS, muestran que las dosis de DDS utilizadas en nuestro estudio fueron seguras y no producen toxicidad secundaria relacionada con la farmacología. Y teniendo en cuenta los resultados de los estudios de Price Travis, et al., 2018⁵⁵; Lee, S et al., 2019⁹⁷; Finucane T et al., 2017⁵³; Dubourg G et al., 2020⁵⁷ donde afirman que muchos miembros de la microbiota del tracto urinario derivan del intestino, la DDS se postula como una medida preventiva de las ITU tras descolonización del intestino; hecho que se correlaciona con los hallazgos de nuestro estudio. Por otra parte, Rodríguez, A. et al 2024¹⁰⁵ determinaron que las concentraciones urinarias de tobramicina estuvieron por encima de la concentración mínima terapéutica en la mitad de los pacientes y, por lo tanto, pueden contribuir a la prevención de la colonización del tracto urinario con cepas sensibles a la tobramicina¹⁰⁵.

5.2.4 Bacteriemia Secundaria y Asociada a Catéter

No existe unanimidad en la literatura médica sobre la reducción de bacteriemia tras DDS o DOS. En nuestro estudio, aunque no se encontraron evidencias estadísticas significativas, redujimos el número de eventos por 1000 días de 2.657 en bacteriemia relacionada con catéter para el subgrupo sin DDS a 0.574 en el de DDS [0.206(0.019-2.254)], análogamente para bacteriemia secundaria, de 6.427 para el subgrupo sin DDS a 2.919 para el otro [0.356(0.102-1.242)]. De las 10 bacteriemias identificadas, 8 fueron del subgrupo sin DDS (p=0.018), de ellos y sólo 2 del otro grupo. (p= 0.013).

En relación con usos de catéter por vía central tras DDS, encontramos diferencias entre ambos grupos (84.8% vs 98.8%), (p-valor= 0.002); así mismo por infección por terapia renal sustitutiva hubo diferencias significativas entre los grupos (p=0.018). No determinamos diferencias entre los grupos infectados y no infectados (p=0.168).

Entre los resultados que avalan los obtenidos por nuestro estudio, están dos metaanálisis. El del 2022, que indican que, sólo 5 de 23 reportaron evidencias estadísticas significativas que indican reducción de bacteriemias adquiridas en UCI tras DDS (ver Tabla 4). Tejerina y de La Cal,

2023³³ que analizaron 16 metaanálisis sobre el impacto de la DDS sobre las infecciones entre ellas, la bacteriemia, de los 5 reportados, sólo tres informaron evidencias significativas, 9 de ellos no dieron información (NR) (ver Imagen 9). Es de resaltar, que los reportes anteriores a estos metaanálisis no dejan una evidencia muy clara al respecto. Por lo tanto, nuestro estudio es consistente con estos reportes donde no hay evidencias estadísticas significativas que permitan inferir la reducción de bacteriemias tras DDS.

Por otra parte, Hurley J. 2019¹²⁷ en un metaanálisis, observó una protección significativa contra la bacteriemia general en el caso de las intervenciones DDS/DOS (OR 0,72; IC del 95 % 0,65–0,81), pero no en el caso de las intervenciones sin antibióticos.

Un estudio donde no se aplicó DDS pero que avala la importancia de incluir esta terapia profiláctica fue reportada por Alhazmi S et al. 2019¹²⁶. Estudiaron las infecciones del torrente sanguíneo en 160 pacientes que tuvieron hemodiálisis como primera terapia de reemplazo renal en 20 meses. Aislaron bacteria Gramnegativo en el 54,6% de los casos, siendo *Staphylococcus* el aislamiento más frecuente, seguido de *Klebsiella pneumoniae* y *Enterobacteriaceae*. Demostraron que más de un tercio de las bacterias aisladas fueron multirresistentes. Concluyeron que el tipo de acceso vascular representa el principal factor de riesgo asociado con BS en pacientes sometidos hemodiálisis.

En el metaanálisis del 2023 Tejerina y de La Cal³³ reportaron incidencia de bacteriemia adquirida en UCI en pacientes tratados con DDS comparado con el grupo control. Indicaron una reducción significativa [0.68 (IC: 0.57-0.81)]. Esto demuestra que los pacientes que recibieron DDS tienen un riesgo relativo de bacteriemia en la UCI de un 32% menor que aquellos que no recibieron DDS.

Sin embargo, en los resultados del metaanálisis del 2022 del JAMA, los 21 ensayos analizados reportaron que el uso de la DDS produce una reducción significativa de bacteriemia adquirida en UCI [0.68 (IC 95%: 0.57-0.81)] en 22076 participantes, donde el efecto absoluto fue de 69 por 1000 en pacientes con DDS comparada con 101 por 1000 en subgrupo control, lo que significa 32 menos por cada 1000. Sin embargo, sólo 5 metaanálisis (ECA) reportaron evidencias que lo corroboran y de ellos, sólo 2 encontraron evidencia estadística significativa (Camus C et al., 2005⁸⁴ [0.59(0.37-0.95)] y SuDDICU 2022⁹³ [0.65(0.47-0.90)]).

6. CONCLUSIONES

La descontaminación selectiva del tracto digestivo (DDS) reduce el número de infecciones nosocomiales (NAVIM, ITU-SU)^{13,26,34,45,70-89}, Bacteriemia Multirresistente^{13,26,64,65,77}, Bacteriemia^{82,81,85,71}, resistencia antimicrobiana^{26,27,63,64,70,71,7384,90,93,96,98,99,105} y mortalidad^{13,28,31,66-69,77,78,83,92,101,102} en pacientes de cuidados intensivos y en particular los tratados con TRRC.

Concluimos que:

1. La aplicación de la medida profiláctica DDS en tres años de estudio demostró reducir significativamente las infecciones del tracto urinario, las producidas por bacterias multirresistentes y las neumonías asociadas a ventilación mecánica, cumpliéndose nuestra hipótesis de investigación y el objetivo primario.
2. De manera significativa, la tasa de incidencia de ITUs disminuyó un 92,5%, de NAVIM un 82.6% y de infecciones producidas por bacterias multirresistentes se redujeron un 84,4% en el grupo expuesto a DDS. Las infecciones por bacteriemia secundaria y por catéter se redujeron; pero no de manera significativa.
3. De un total de 140 pacientes, 45 (32.14%) padecieron una o más infecciones ($p<0.001$), de los cuales:
 - a. 14 pacientes (31,1%) eran del grupo DDS y 31 (68,8%) del grupo sin DDS ($p<0.001$);
 - b. Entre los 45 pacientes infectados, se documentaron un total de 63 infecciones, de las cuales 16 fueron por bacterias multirresistentes: 12 (20.3%) del grupo sin DDS y 4 (4.9%) del grupo DDS.
4. Dentro de los factores de riesgo que predisponen las infecciones nosocomiales en los pacientes con TRRC, identificamos la **enfermedad vascular periférica** ($p=0.007$), [3.17 (IC 95%: 1.33-7.56)] y la **ventilación mecánica por más de 7 días** ($p<0.001$), [7.91 (IC 95%: 2.54- 24.66)] como factores de riesgo de infección. El uso de **DDS** se identificó como un factor protector para el desarrollo de infecciones nosocomiales, reduciendo el riesgo un 90% ($p<0.001$) [0.10 (IC 95%: 0.04 - 0.26)]

5. Se encontró que el **uso de corticoides en UCI** ($p < 0.001$) [7.16 (IC 95%: 2.22-23.14)] y la **edad avanzada del paciente por año** ($p < 0.001$) [1.06 (IC 95%: 1.02-1.09)] producen alta probabilidad de fallecimiento del paciente.
6. Los pacientes que no recibieron DDS tienen una mediana del tiempo de supervivencia (tiempo que transcurre entre el inicio de la TRRC y la incidencia de una infección nosocomial) de 12 días, mientras que los pacientes que recibieron DDS tienen una mediana significativamente mayor, de 65 días. Por tanto, **la DDS está asociada con una mayor mediana del tiempo de supervivencia sin infección nosocomial y con un menor número de eventos de infección nosocomial.**

BIBLIOGRAFÍA

1. Rewa, O. G. *et al.* Quality indicators of continuous renal replacement therapy (CRRT) care in critically ill patients: a systematic review. *Intensive Care Medicine* **43**, 750–763 (2017)
2. Ronco et al. *Critical Care* (2015) 19:146
3. Hoste EA, Bagshaw SM, Bellomo R, et al: Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: The multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Med* 2015; 41:1411–1423
4. Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas. Programa Envin-Helics. Manual de definiciones y términos. Estudio nacional de vigilancia de infección nosocomial en UCI; 2018 [citado: 30/09/2019]. Disponible en http://hws.vhebron.net/envinhelics/Help/Manual_2018.pdf
5. Kalil, A. C., Metersky, M. L., Klompas, M., Muscedere, J., Sweeney, D. A., Palmer L. B., Waterer, G. W. (2016). IDSA guidelines pneumonias nosocomiais, 1–51.
6. Vinsonneau, C et al. Renal replacement therapy in adult and pediatric intensive care: Recommendations by an expert panel from the French Intensive Care Society (SRLF) with the French Society of Anesthesia Intensive Care (SFAR) French Group for Pediatric Intensive Care Emergencies (GFRUP) the French Dialysis Society (SFD). 2015 Dec;5(1):58. doi: 10.1186/s13613-015-0093-5.
7. Bellomo R, Kellum JA, Ronco C (2012) Acute kidney injury. *Lancet* 380:756–766
8. Hoste EA, Schurgers M (2008) Epidemiology of acute kidney injury: how big is the problem? *Crit Care Med* 36: S146–S151
9. Murugan R, Kellum JA (2011) Acute kidney injury: what’s the prognosis. *Nat Rev Nephrol* 7:209–217
10. Chawla LS, Eggers PW, Star RA, Kimmel PL (2014) Acute kidney injury and chronic kidney disease as interconnected syndromes. *N Engl J Med* 371:58–66
11. Kato S., et al., Aspects of immune dysfunction in end-stage renal disease. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2008. 3(5): p. 1526–33. <https://doi.org/10.2215/CJN.00950208> PMID: 18701615.
12. Anding K, Gross P, Rost JM, Allgaier D, Jacobs E: The influence of uraemia and haemodialysis on neutrophil phagocytosis and antimicrobial killing. *Nephrol Dial Transplant* 18 :2067– 2073,2003.
13. Hammond NE, N et al. Care Unit Patients Receiving Mechanical Ventilation: A Systematic Review and Meta Analysis. Oct 2022 - *JAMA* - Vol. 328, Iss: 19, pp 1922-1947.

14. Magiorakos, A., Srinivasan, A., Carey, R. B., Carmeli, Y., Falagas, M. E., Giske, C. G., Hindler, J. F. (2011). Bacteria: An International Expert Proposal for Interim Standard Definitions for Acquired Resistance.
15. Hajarizadeh B., et al., Prevalence of Hepatitis c virus (HCV) infection and related risk factors among Iranian patients on hemodialysis. *American Journal of Infection Control*, 2005. 33(5): p. e93–e94.
16. Wang P.H. and Wang H.C., Risk factors to predict drug-resistant pathogens in hemodialysis-associated pneumonia. *BMC Infect Dis*, 2016. 16: p. 377. <https://doi.org/10.1186/s12879-016-1701-1> PMID: 27502599.
17. Taylor, N. et al. Descontaminación digestiva selectiva: ¿Por qué no aplicamos la evidencia en la práctica clínica?. *Med. Intensiva* [online]. 2007, vol.31, n.3 [citado 2024-07-12], pp.126-132. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0210-56912007000300005&lng=es&nrm=iso>. ISSN 0210-5691
18. Purnamasidhi C.A.W., et al., High Incidence of Hepatitis B Virus Infection in Hemodialysis Patients at Sanglah General Hospital and It's Risk Factors. *The Indonesian Journal of Gastroenterology, Hepatology, and Digestive Endoscopy*, 2017. 17(3): p. 155–161.
19. Kaplowitz L., Co msto ck J., & Landwehr D. A prospective study of infections in hemodialysis patients: Pa tient hygiene and other risk factors for infection. *Infection Control in Hospital Epidemiology*. 1998, 9(12): p. 534–541.
20. Song, J. Hye Kyeong Park, Hyung Koo Kang and Jonghoo Lee. Proposed risk factors for infection with multidrug-resistant pathogens in hemodialysis patients hospitalized with pneumonia. *BMC Infectious Diseases* (2017) 17:681 DOI 10.1186/s12879-017-2788-8.
21. Mol, M., Van Kan, H. J. M., Schultz, M. J., & De Jonge, E. (2008). Systemic tobramycin concentrations during selective decontamination of the digestive tract in intensive care unit patients on continuous venovenous hemofiltration. *Intensive Care Medicine*, 34(5), 903–906.
22. Abbasi, S. et al. Risk factors associated with nosocomial infections among end stage renal disease patients undergoing hemodialysis: A systematic review. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0234376> June 22, 2020.
23. Ando M, Shibuya A, Yasuda M, Azuma N, Tsuchiya K, Akiba T, Nitta K: Impairment of innate cellular response to in vitro stimuli in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 20 :2497– 2503,2005.
24. Cendoroglo M, Jaber BL, Balakrishnan VS, Perianayagam M, King AJ, Pereira BJ: Neutrophil apoptosis and dysfunction in uremia. *J Am Soc Nephrol* 10 :93– 100,1999
25. Manhua Zuoa, et al. Characteristics and factors associated with nosocomial pneumonia among patients undergoing continuous renal replacement therapy (CRRT): A case–control study. *International Journal of Infectious Diseases* 68 (2018) 115–121

26. Sánchez-Ramírez, C., Hípola-Escalada, S., Cabrera-Santana, M., Hernández-Viera, M. A., Caipe-Balcázar, L., Saavedra, P., Ruiz-Santana, S. (2018). Long-term use of selective digestive decontamination in an ICU highly endemic for bacterial resistance. *Critical Care*, 22(1), 1–11.
27. Silvestri L, van Saene HK, Milanese M, Gregori D. Impact of selective decontamination of the digestive tract on fungal carriage and infection: systematic review of randomized controlled trials. *Intensive Care Med* 2005; 31:898-910.
28. Sánchez-Ramírez, C. (2015). Impacto de la aplicación de la DDS en una Unidad de Medicina Intensiva en un Hospital Terciario y Universitario durante un año. Tesis Doctoral. España.
29. Ramnarain, D., De Lange, D. W., & Meulenbelt, J. (2011). Acute renal failure due to tobramycin intoxication during selective digestive tract decontamination. *Intensive Care Medicine*, 37(8), 1386–1387.
30. Gainza. Insuficiencia Renal Aguda. Grupo editorial Nefrología de la Sociedad Española de Nefrología. 2024. <http://nefrologíaaldia.gob.es>
31. Silvestri L, van Saene HK, Weir I, Gullo A. Survival benefit of the full selective digestive decontamination regimen. *J Crit Care* 2009;24: 474.e7-14.
32. Sánchez-Ramírez et al. Long-term use of selective digestive decontamination in an ICU highly endemic for bacterial resistance. *Critical Care* (2018) 22:141.
33. Tejerina Álvarez, y de La Cal López. Descontaminación digestiva del tracto digestivo: concepto y aplicación. *Medicina Intensiva* 47 (2023) 603---615 <https://doi.org/10.1016/j.medin.2023.05.009>.
34. Minozzi S, Pifferi S, Brazzi L, Pecoraro V, Montrucchio G, D'Amico R. Topical antibiotic prophylaxis to reduce respiratory tract infections and mortality in adults receiving mechanical ventilation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;CD000022, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD000022.pub4>.
35. Möhlmann, J.E., van Luin, M., de Maat, M.R., 2019. Monitoring of tobramycin serum concentrations in selected critically ill patients receiving selective decontamination of the digestive tract: a retrospective evaluation. *European Journal of Clinical Pharmacology* 75, 831–836.
36. Sociedad Española de Medicina Intensiva, Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas (SEMICYUC-GTEI). Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial en UCI (ENVIN-UCI): informes de los años 2019– 2022. <http://hws.vhebron.net/envin-helics/index.asp>.
37. Leone M, Albanese J, Antonini F, Nguyen-Michel A, Martin C. Long-term (6-year) effect of selective digestive decontamination on antimicrobial resistance in intensive care multiple-trauma patients. *Crit Care Med*. 2003; 31:2090–5.

38. Thomas B., et al., Maintenance dialysis throughout the world in years 1990 and 2010. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2015. 26(11): p. 2621–2633. <https://doi.org/10.1681/ASN.2014101017> PMID: 26209712
39. Liyanage T., et al., Worldwide access to treatment for end-stage kidney disease: a systematic review. *Lancet*, 2015. 385(9981): p. 1975–82. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61601-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61601-9) PMID: 25777665 PLOS ONE Nosocomial infections in hemodialysis population.
40. Garcia-Garcia G., et al., Chronic kidney disease (CKD) in disadvantaged populations. *Clinical kidney journal*, 2015. 8(1): p. 3–6. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfu124> PMID: 25713703
41. Gnass, M., et al. Study Data from Provide New Insights into Nosocomial Infections." *Medical Letter on the CDC & FDA*, 23 Mar. 2014, p. 4. Gale OneFile: Health and Medicine, link.gale.com/apps/doc/A361789052/HRCA?u=anon~7a4608f0&sid=sitemap&xid=05cc0314. Accessed 13 July 2024.
42. Patel Komal & Gaurishankar Shrimali. Prevalence, Seroconversion And Risk Factors Of Hepatitis B And C Inf. *NJIRM* 2015; Vol. 6(6) Nov – Dec ISSN: 0975-9840 ISSN: 2230.
43. D'Agata E.M.C., et al., Hospital-acquired infections among chronic hemodialysis patients. *American Journal of Kidney Diseases*, 2000. 35(6): p. 1083–1088. 10.1016/s0272-6386(00)70044-8
44. Tang L. and Chen J., Economic impact of nosocomial infection in hemodialysis patients. *Acta Medica Mediterranea*, 2016. 32(SpecialIssue1): p. 617–621.
45. Wittekamp, B; et al. Decontamination Strategies and Bloodstream Infections With Antibiotic-Resistant Microorganisms in Ventilated Patients. A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018;320(20):2087-2098. doi:10.1001
46. Abdullah, H., et al. Prevalence and Risk Factors of Hepatitis B and C Virus Infections Among Patients Undergoing Hemodialysis in Kurdistan, Iraq. *Hepat Mon*. 2018 May; 18(5):e11776.
47. Kidney Disease Improving Global Outcome KDIGO Acute kidney injury work group: KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl*. 2012; 2:1–138. doi: 10.1038/kisup.2012.1.
48. EPINE 2022. Informe España Prevalencia de infecciones (relacionadas con la asistencia sanitaria y comunitarias) y uso de antimicrobianos en hospitales de agudos.
49. Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet* 2022; 399:629–55.
50. Programa ENVIN-HELICS *Manual de Cumplimentación del Estudio Nacional*. 2022
51. Lorete. Reducir las tasas actuales de neumonía asociada a ventilación mecánica tras la implantación del programa Neumonía Zero: este es el reto. *Medicina Intensiva* 45(2021)501--505.

52. Meštrović, T.; Matijašić, M.; Perić, M.; Čipčić Paljetak, H.; Barešić, A.; Verbanac, D. The Role of Gut, Vaginal, and Urinary Microbiome in Urinary Tract Infections: From Bench to Bedside. *Diagnostics* 2021, 11, 7. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11010007>.
53. Finucane T.E. “Urinary tract infection”—Requiem for a heavyweight. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2017;65:1650–1655. doi: 10.1111/jgs.14907.
54. Anger J., Lee U., Ackerman A.L., Chou R., Chughtai B., Clemens J.Q., Hickling D., Kapoor A., Kenton K.S., Kaufman M.R., et al. Recurrent uncomplicated urinary tract infections in women: AUA/CUA/SUFU Guideline. *J. Urol.* 2019;202:282–289. doi: 10.1097/JU.000000000000296.
55. Price T.K., Hilt E.E., Dune T.J., Mueller E.R., Wolfe A.J., Brubaker L. Urine trouble: Should we think differently about UTI? *Int. Urogynecol. J.* 2018;29:205–210. doi: 10.1007/s00192-017-3528-8.
56. Chen Z., Phan M.D., Bates L.J., Peters K.M., Mukerjee C., Moore K.H., Schembri M.A. The urinary microbiome in patients with refractory urge incontinence and recurrent urinary tract infection. *Int. Urogynecol. J.* 2018;29:1775–1782. doi: 10.1007/s00192-018-3679-2.
57. Dubourg G., Morand A., Mekhalif F., Godefroy R., Corthier A., Yacouba A., Diakite A., Cornu F., Cresci M., Brahimi S., et al. Deciphering the Urinary Microbiota Repertoire by Culturomics Reveals Mostly Anaerobic Bacteria From the Gut. *Front. Microbiol.* 2020;11:513305. doi: 10.3389/fmicb.2020.513305.
58. Tamma P., Aitken S., Bonomo R., Mathers B., van Dvin Dand Clancy C. Infections Diseases Society of American 2023. Guidance on the Treatment of Antimicrobial Resistant Gram-Negative Infections (IDNE 2023).
59. Morens, D. M., Taubenberger, J. K., & Fauci, A. S. (2008). Predominant Role of Bacterial Pneumonia as a Cause of Death in Pandemic Influenza: Implications for Pandemic Influenza Preparedness. *The Journal of Infectious Diseases*, 198(7), 962– 970.
60. Zaragoza Ramírez, y López-Pueyo. Infección nosocomial en las unidades de cuidados intensivos. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2014;32(5):320–327.
61. Vincent L, et al. The prevalence of nosocomial infection in Intensive Care Units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) study. EPIC International Advisory Committee. *JAMA*, 274 (1995), pp. 639-644.
62. Erdem H., A. et al. Surveillance, control and management of infections in intensive care units in Southern Europe, Turkey and Iran — A prospective multicenter point prevalence study. *J Infect*, 68 (2014), pp. 131-140.
63. De Smet AM, Kluytmans JA, Blok HE, et al. Selective digestive decontamination and selective oropharyngeal decontamination and antibiotic resistance in patients in intensive-care

- units: an open-label, clustered group-randomised, crossover study. *Lancet Infect Dis* 2011; 11:372-80.
64. Daneman N, Sarwar S, Fowler RA, Cuthbertson BH. Effect of selective decontamination on antimicrobial resistance in intensive care units: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2013;13(4):328-41.
 65. Oudemans-van Straaten, H.M., Endeman, H., Bosman, R.J. et al. Presence of tobramycin in blood and urine during selective decontamination of the digestive tract in critically ill patients, a prospective cohort study. *Crit Care* 2020; 15, R240 (2011). <https://doi.org/10.1186/cc10489>.
 66. D'Amico, R., Pifferi S., Leonetti C., Torri V., Tinarzi A, Liberati A.. Efficacies of antibiotic prophylaxis in critically ill adult patients: Systematic review of randomised controlled trials. *Med J* 1998; 316: 1275-85
 67. Liberati A., D'Amico R., Pifferi S., et al. Antibiotic prophylaxis to reduce respiratory tract infections and mortality in adults receiving intensive care [Cochrane Review]. En: *The Cochrane Library*, Issue 1. Chichester, UK: John Wiley & Sons Ltd: 2004
 68. Liberati A, D'Amico R, Pifferi S, Torri V, Brazzi L, Parmelli E. Antibiotic prophylaxis to reduce respiratory tract infections and mortality in adults receiving intensive care. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;4:CD000022.
 69. Silvestri L, van Saene HK, Milanese M, Gregori D, Gullo A. Selective decontamination of the digestive tract reduces bacterial bloodstream infection and mortality in critically ill patients. Systematic review of randomized, controlled trials. *J Hosp Infect*. 2007;65:187-203.
 70. Unertl K, Ruckdeschel G, Selbmann HK, et al. Prevention of colonization and respiratory infections in long-term ventilated patients by local antimicrobial prophylaxis. *Intensive Care Med* 1987;13(2):106-13.
 71. Kerver AJ, Rommes JH, Mevissen-Verhage EA, et al. Prevention of colonization and infection in critically ill patients: a prospective randomized study. *Critical care medicine* 1988;16(11):1087-93.
 72. Blair P, Rowlands BJ, Lowry K, Webb H, Armstrong P, Smilie J. Selective decontamination of the digestive tract: a stratified, randomized, prospective study in a mixed intensive care unit. *Surgery* 1991;110(2):303-10
 73. Aerdt SJ, van Dalen R, Clasener HA, Festen J, van Lier HJ, Vollaard EJ. Antibiotic prophylaxis of respiratory tract infection in mechanically ventilated patients. A prospective, blinded, randomized trial of the effect of a novel regimen. *CHESc*;100(3):783-91.
 74. Korinek AM, Laisne MJ, Nicolas MH, Raskine L, Deroin V, Sanson-Lepors MJ. Selective decontamination of the digestive tract in neurosurgical intensive care unit patients: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Critical care medicine* 1993;21(10):1466-73.

75. Abele-Horn M, Dauber A, Bauernfeind A, et al. Decrease in nosocomial pneumonia in ventilated patients by selective oropharyngeal decontamination (SOD). *Intensive care medicine* 1997;23(2):187-95.
76. Bergmans DC, Bonten MJ, Gaillard CA, et al. Prevention of ventilator-associated pneumonia by oral decontamination: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2001;164(3):382-8.
77. de Jonge E, Schultz MJ, Spanjaard L, et al. Effects of selective decontamination of digestive tract on mortality and acquisition of resistant bacteria in intensive care: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362(9389):1011-6.
78. de La Cal MA, Cerda E, Garcia-Hierro P, et al. Survival benefit in critically ill burned patients receiving selective decontamination of the digestive tract: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Annals of surgery* 2005;241(3):424-30.
79. de Smet AM, Kluytmans JA, Cooper BS, et al. Decontamination of the digestive tract and oropharynx in ICU patients. *N Engl J Med* 2009;360(1):20-31.
80. Sanchez Garcia M, Cambronero Galache JA, Lopez Diaz J, et al. Effectiveness and cost of selective decontamination of the digestive tract in critically ill intubated patients. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *American journal of respiratory and critical care medicine* 1998;158(3):908-16.
81. Gaussorgues P, Salord F, Sirodot M, Tigaud S, Cagnin S, Gerard M, et al. Efficacité de la décontamination digestive sur la survenue des bactériémies nosocomiales chez les patients sous ventilation mécanique et recevant des bêta-lactamiques. *Reanimation, Soins Intensifs, Médecine d'Urgence* 1991;7:169-74.
82. Langlois-Karaga A, Bues-Charbit M, Davignon A, et al. Selective digestive decontamination in multiple trauma patients: Cost and efficacy. *Pharmacy World and Science* 1995;17(1):12-16.
83. Rocha LA, Martin MJ, Pita S, et al. Prevention of nosocomial infection in critically ill patients by selective decontamination of the digestive tract. A randomized, double blind, placebo-controlled study. *Intensive care medicine* 1992;18(7):398-404.
84. Camus C, Bellissant E, Seville V, et al. Prevention of acquired infections in intubated patients with the combination of two decontamination regimens. *Critical care medicine* 2005;33(2):307-14.
85. Krueger WA, Lenhart FP, Neeser G, Ruckdeschel G, Schreckhase H, Eissner HJ, et al. Influence of combined intravenous and topical antibiotic prophylaxis on the incidence of infections, organ dysfunctions, and mortality in critically ill surgical patients: A prospective, stratified, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:1029-37, <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.2105141>.

86. Stoutenbeek CP, van Saene HKF, Little RA, Whitehead A, Working Group on Selective Decontamination of the Digestive T. The effect of selective decontamination of the digestive tract on mortality in multiple trauma patients: a multicenter randomized controlled trial. *Intensive care medicine* 2007;33(2):261-70.
87. Quinio B, Albanese J, Bues-Charbit M, Viviand X, Martin C. Selective decontamination of the digestive tract in multiple trauma patients. A prospective double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Chest* 1996;109(3):765-72.
88. Palomar M, Alvarez-Lerma F, Jorda R, Bermejo B. Prevention of nosocomial infection in mechanically ventilated patients: selective digestive decontamination versus sucralfate. *Clinical intensive care* 1997;8(5):228-235.
89. Pneumatikos I, Koulouras V, Nathanail C, Goe D, Nakos G. Selective decontamination of subglottic area in mechanically ventilated patients with multiple trauma. *Intensive care medicine* 2002;28(4):432-7.
90. Rodriguez-Roldan JM, Altuna-Cuesta A, Lopez A, et al. Prevention of nosocomial lung infection in ventilated patients: use of an antimicrobial pharyngeal nonabsorbable paste. *Critical care medicine* 1990;18(11):1239-42.
91. Cockerill FR, 3rd, Muller SR, Anhalt JP, et al. Prevention of infection in critically ill patients by selective decontamination of the digestive tract. *Annals of internal medicine* 1992;117(7):545-53.
92. Ulrich C, Harinck-de Weerd JE, Bakker NC, Jacz K, Doornbos L, de Ridder VA. Selective decontamination of the digestive tract with norfloxacin in the prevention of ICU-acquired infections: a prospective randomized study. *Intensive care medicine* 1989;15(7):424-31.
93. The SuDDICU Investigators for the Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group. Effect of selective decontamination of the digestive tract on hospital mortality in critically ill patients receiving mechanical ventilation: a randomized clinical trial. *JAMA*. Published October 26, 2022. doi:10.1001/jama.2022.17927.
94. Verwaest C, Verhaegen J, Ferdinande P, et al. Randomized, controlled trial of selective digestive decontamination in 600 mechanically ventilated patients in a multidisciplinary intensive care unit. *Critical care medicine* 1997;25(1):63-71.
95. Papoti S, Setsidou E, Koletsou E, et al. Effect of antibiotic oral decontamination therapy compared to oral care with chlorhexidine in intubated ICU patients on prevention of IVAC and VAP. *Intensive care medicine experimental* 2019;7(Suppl 3).
96. Hammond NE JM, Potgieter PD. Long-term effects of selective decontamination on antimicrobial resistance. *Crit Care Med*. 1995;23:637<http://dx.doi.org/10.1097/00003246-199504000-00010>.
97. Lee J.A., Stern J.M. Understanding the Link Between Gut Microbiome and Urinary Stone Disease. *Curr. Urol. Rep*. 2019;20:19. doi: 10.1007/s11934-019-0882-8.

98. Oostdijk EA, de Smet AM, Kesecioglu J, Bonten MJ. Decontamination of cephalosporin-resistant Enterobacteriaceae during selective digestive tract decontamination in intensive care units. *J Antimicrob Chemother.* 2012;67:2250-3, <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dks187>.
99. Buitinck S, Jansen R, Rijkenberg S, Wester JPJ, Bosman RJ, van der Meer NJM, et al. The ecological effects of selective decontamination of the digestive tract (DDS) on antimicrobial resistance: A 21-year longitudinal single-centre study. *Crit Care.* 2019;23:208, <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-019-2480-z>.
100. Vandenbroucke-Grauls CM, Vandenbroucke JP. Effect of selective decontamination of the digestive tract on respiratory tract infections and mortality in the intensive care unit. *Lancet.* (8771):859-862 1991 MED: 1681223
101. Roquilly A, Marret E, Abraham E, Asehnoune K. Pneumonia prevention to decrease mortality in intensive care unit: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2015;60(1):64-75.
102. Plantinga NL, de Smet AMGA, Oostdijk EAN, de Jonge E, Camus C, Krueger WA, et al. Selective digestive and oropharyngeal decontamination in medical and surgical ICU patients: Individual patient data meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2018; 24:505---13, <http://dx.doi.org/10.1016/>
103. Cuthbertson et al. Clinical stakeholders' opinions on the use of selective decontamination of the digestive tract in critically ill patients in intensive care units: an international Delphi study *Critical Care* 2013, 17: R266 <http://ccforum.com/content/17/6/R266>
104. Oostdijk EAN, et al. Notice of retraction and replacement: Oostdijk et al. Effects of decontamination of the oropharynx and intestinal tract on antibiotic resistance in ICUs: A randomized clinical trial. *JAMA.* 2014;312:1429-1437. *JAMA.* 2017 ;317:1583 4, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2017.1282>.
105. Rodríguez-Gascón, Lloréns-Villar, Solinís M., Barrasa H., Canut-Blasco. Does selective digestive decontamination (DDS) increase antibiotic resistance? Long-term comparison of two intensive care units (with and without DDS) of the same tertiary hospital. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2024 May;43(5):885-893.
106. Ochoa-Ardila ME, García-Cañas A, Gomez-Mediavilla K, Alía I, García-Hierro P, Taylor N, et al. Long-term use of DDS does not increase antibiotic resistance: A 5-year prospective cohort study. *Intensive Care Med.* 2011;37:1458---65, <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-011-2307-0>
107. Houben AJ; Oostdijk EA, Van der Voor, Monen JC, Boten MJ, van der Bij AK, ISIS AR Study Group. Selective decontamination of the oropharynx and the digestive tract, and antimicrobial resistance: 4 year ecological study in 38 intensive care units in the Netherlands. *J Antimicrob Chemother* 2014; 69: 797-804

108. Zandstra D, Abecasis F, Taylor N, Damjanovic V, Silvestri L, van Saene HK. For control of colonisation with extended-spectrum β -lactamase-producing bacteria, DDS does work. *Intensive Care Med.* 2013;39:539.
109. Kollef MH. Prevention of Hospital-associated pneumonia and ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2004; 32: 396-405
110. Halaby T, Al Naiemi N, Kluytmans J, van der Palen J, Vandenbroucke-Grauls CM. Emergence of colistin resistance in Enterobacteriaceae after the introduction of selective digestive tract decontamination in an intensive care unit. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57:3224–9.
111. Brink AJ, Coetzee J, Corcoran C, Clay CG, Hari-Makkan D, Jacobson RK, et al. Emergence of OXA-48 and OXA-181 carbapenemases among Enterobacteriaceae in South Africa and evidence of in vivo selection of colistin resistance as a consequence of selective decontamination of the gastrointestinal tract. *J Clin Microbiol.* 2013;51:369–72.
112. Vincent JL. Selective digestive decontamination for everyone, every where?. *Lancet* 2013; 632:1006-7.
113. Lubert C., Faucheux S., Becker-Rux D., et al. Rapid emergence of secondary resistance to gentamicin and colistin following selective digestive decontamination in patients with KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae*: a single-centre experience. *Int J. Antimicrob Agents* 2013; 42: 565-70.
114. van Saene HK, Taylor N, Damjanovic V, Sarginson RE. Microbial gut overgrowth guarantees increased spontaneous mutation leading to polyclonality and antibiotic resistance in the critically ill. *Curr Drug Targets.* 2008;9:419–21.
115. Bassetti M., Righ E. Intensive SDD and colistin resistance: end of a dream?. *Care Med* 2014; 40: 422-6.
116. WitteKamp BH, Oostdijk EA, de Smet AMG, Bonten MJ., Colistin and tobramycin resistance during long-term use of selective decontamination strategies in the intensive care unit: A post hoc analysis. *Crit Care.* 2015; 19: 113-7.
117. Silvestri L, Negri C, Taylor N, Zandstra DF, van Saene HK. Inappropriate dose of enteral antimicrobials promotes resistance. *J Clin Microbiol.* 2013;51:1644.
118. Dean, C; Lawless, JF. 1989. Detecting Overdispersion in Poisson Regression Models. *Journal of the American Statistical Association.* 84 (406). p. 467 – 472
119. Díaz E., Lorente L., Valles J., Rello J. Neumonía asociada a la ventilación mecánica. *Med Intensiva.* 2010;34(5):318–324.
120. M.J. Asensio, Hernández, Teruel, and Minvielle. Infecciones en el paciente crítico. *Medicine (Madr).* 2018 Apr; 12(52): 3085–3096.

121. Wittekamp BHJ, Oostdijk EAN, Cuthbertson BH et al (2019) Descontaminación selectiva del tracto digestivo (SDD) en pacientes críticos: una revisión narrativa. *Medicina de Cuidados Intensivos*. 10.1007/s00134-019-05883-9
122. Oostdijk EA, Smits L, de Smet AM, Leverstein-van Hall MA, Kesecioglu J, Bonten MJ. Colistin resistance in gram-negative bacteria during prophylactic topical colistin use in intensive care units. *Intensive Care Med*. 2013;39:653–60.
123. Hurley, J. Selective Digestive Decontamination Is Neither Safe Nor Efficacious for Critically Ill Patients. *Critical Care Medicine* 48(5):p 732-735, May 2020. | DOI: 10.1097/CCM.0000000000004047.
124. Brun-Buisson C, Razazi K, Derde LP, Bonten MJ. Control of colonisation with extended-spectrum β -lactamase-producing bacteria: reply to Zandstra et al. *Intensive Care Med*. 2013 Mar;39(3):540. doi: 10.1007/s00134-012-2781-z. Epub 2013 Jan 4.
125. D. F. Zandstra, J. H. Rommes, M. A. de la Cal, L. Silvestri, N. Taylor, H. K. F. van Saene Colistin Resistance during Selective Digestive Tract Decontamination Is Uncommon. *ASM Journals Antimicrobial Agents and Chemotherapy* Vol. 58, No. 1 <https://doi.org/10.1128/aac.01284-13>
126. Alhazmi S. et al. Bloodstream infection at hemodialysis facilities in Jeddah: a medical record review. *Ann Saudi Med* 2019. Pp. 258-264.
127. Hurley, J. Selective digestive decontamination studies as a natural experiment to evaluate topical antibiotic prophylaxis and cephalosporin use as population-level risk factors for enterococcal bacteremia among ICU patients. *J Antimicrob Chemother* 2019; 74: 3087–3094 doi:10.1093/jac/dkz300.
128. Britt C., Devine A, Swallen K., Weireter L. Corticosteroid Use in the Intensive Care Unit *Archives of Surgery* 141(2):145-9; discussion 149 March 2006 141(2):145-9 DOI:10.1001/archsurg.141.2.145.
129. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, et al. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis*. 2016;63(5):e61-e111. doi:10.1093/cid/ciw353.
130. Murugan R, Kellum JA. Acute kidney injury: what's the prognosis? *Nat Rev Nephrol*. 2011;7(4):209-217. doi:10.1038/nrneph.2011.13
130. Slinin Y, Foley RN, Collins AJ. Clinical epidemiology of pneumonia in hemodialysis patients: the USRDS waves 1, 3, and 4 study. *Kidney Int*. 2006;70(6):1135-1141. doi:10.1038/sj.ki.5001714
132. Brun-Buisson C. Intestinal Decontamination for Control of Nosocomial Multiresistant Gram-Negative Bacilli: Study of an Outbreak in an Intensive Care Unit. *Ann Intern Med*. 1989;110(11):873. doi:10.7326/0003-4819-110-11-873.

133. Yang L, Li M, Gu S, et al. Risk factors for bloodstream infection (BSI) in patients with severe acute respiratory distress syndrome (ARDS) supported by veno–venous extracorporeal membrane oxygenation (VV–ECMO). *BMC Pulm Med.* 2022;22(1):370. doi:10.1186/s12890-022-02164.
134. Ruiz-Santana S, Mora-Quintero ML, Saavedra P, et al. COVID-19 Secondary Infections in ICU Patients and Prevention Control Measures: A Preliminary Prospective Multicenter Study. *Antibiotics.* 2022;11(8):1016. doi:10.3390/antibiotics11081016
135. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med.* 1985;13(10):818-829.
136. Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure: On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine (see contributors to the project in the appendix). *Intensive Care Med.* 1996;22(7):707-710. doi:10.1007/BF01709751
137. Charlson ME, Carrozzino D, Guidi J, Patierno C. Charlson Comorbidity Index: A Critical Review of Clinimetric Properties. *Psychother Psychosom.* 2022;91(1):8-35. doi:10.1159/000521288
138. R Core Team (2022). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>.
139. Reizine F, Massart N, Jousselein V, et al. Association between selective digestive decontamination and decreased rate of acquired candidemia in mechanically ventilated ICU patients: a multicenter nationwide study. *Crit Care Med.* 2023;27(1):494. doi:10.1186/s13054-023-04775-1.
140. Hohmann FB, Chaves RCDF, Olivato GB, et al. Characteristics, risk factors, and outcomes of bloodstream *Candida* infections in the intensive care unit: a retrospective cohort study. *J Int Med Res.* 2023;51(1):030006052211311. doi:10.1177/03000605221131122
141. Falcone M, Tiseo G, Galfo V, et al. Bloodstream infections in patients with rectal colonization by *Klebsiella pneumoniae* producing different types of carbapenemases: a prospective cohort study (CHIMERA study). *Clin Microbiol Infect.* 2022;28(2):298.e1-298.e7. doi:10.1016/j.cmi.2021.06.031

ANEXOS

ANEXO 1
CARTA DE APROBACIÓN DEL PROTOCOLO DE
INVESTIGACIÓN POR EL COMITÉ DE ÉTICA



DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN/COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS

Dña Maria Dolores Fiuza Pérez, Secretaria Técnica del Comité de Ética de la Investigación/Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín (CEI/CEIm HUGCDN)

C E R T I F I C A:

Que este Comité, según consta en el Acta 3/2020 de fecha 24/04/2020 ha evaluado la propuesta del promotor: **VICENTE ARRANZ, JUAN LUIS**, para que se realice el **PROYECTOS DOCENTES** titulado:

"IMPACTO DE LA DDS EN LA TASA DE INFECCIÓN NOSOCOMIAL EN PACIENTES CON TERAPIA DE DEPURACIÓN EXTRARRENAL".

Promotor: **VICENTE ARRANZ, JUAN LUIS**
Código CEIm HUGCDN: 2020-184-1

CEIC de Referencia: **CEI/CEIM HOSPITAL UNIVERSITARIO DE GRAN CANARIA DR. NEGRIN.**
Datos del Investigador Principal:

Nombre	Centro	Servicio
JUAN LUIS VICENTE ARRANZ	Hospital Universitario de Gran Canaria Dr Negrin	Medicina Intensiva

Y considera que:

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.

La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el **PROYECTOS DOCENTES**.

Es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado y el modo de reclutamiento.

El investigador y su equipo se comprometen a cumplir las recomendaciones y directrices de Buena Práctica Clínica aplicables a este tipo de estudios y la Declaración de Helsinki actualizada.

El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

En la dirección https://sede.gobcan.es/sede/verifica_doc puede ser comprobada la autenticidad de esta copia, mediante el número de documento electrónico siguiente:
0S6exfqp73Kog4yerOCP2K33du7HMEXwm





Por tanto este COMITÉ resuelve que el estudio queda **APROBADO** con fecha de hoy.

Que este Comité, tanto en su composición como en los PNTs, cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95).

Con la elevación de este Dictamen a la Dirección Gerencia de este Centro para valoración de su Conformidad, terminan las acciones competencia de este CEI/CEIm sobre su estudio.

Que en dicha reunión se cumplió el quórum preceptivo legalmente.

Que, en el caso de que se evalúe algún proyecto del que un miembro sea investigador/colaborador, dicho miembro no participa en la evaluación ni el dictamen del propio protocolo.

Lo que firmo en Las Palmas de Gran Canaria

La Secretaria Técnica

Fdo.: Dra Dña Maria Dolores Fiuza Pérez

En la dirección https://sede.gobcan.es/sede/verifica_doc puede ser comprobada la autenticidad de esta copia, mediante el número de documento electrónico siguiente:
0S6exFgp73Rog4yexOCP2K33du7HMfXwm



**ANEXO I:**

La Composición actual del Comité es la siguiente:

PRESIDENTE:

Don ANTONIO GARCÍA QUINTANA- CARDIOLOGIA HUGCDN

VICEPRESIDENTE:

Don VICENTE OLMO QUINTANA- FARMACIA AP

SECRETARIA TECNICA:

Doña M^a DOLORES FIUZA PEREZ-EPIDEMIOLOGIA HUGCDN

VOCALES

Don DAVID AGUIAR BUJANDA- ONCOLOGIA MEDICA HUGCDN
 Don JESUS MARIA GONZALEZ MARTIN- ESTADISTICO U. INVESTIGACION HUGCDN
 Don FRANCISCO JOSÉ NAVARRO VÁZQUEZ- MED. PREVENTIVA A.P.
 Don JORGE ARENCIBIA BORREGO- MEDICINA INTERNA HUGCDN
 Doña JUANA TERESA RODRIGUEZ SOSA- PSIQUIATRIA HUGCDN
 Doña RITA, GUTIERREZ GIL- LDA DERECHO ASESORIA JURIDICA HUGCDN
 Doña MARÍA DOLORES JARILLO LOPEZ-MORA- DUE HUGCDN
 Doña MIREVA AMAT LOPEZ- FARMACIA HUGCDN
 Don JOSÉ LUIS ALONSO BILBAO- M. PREVENTIVA A.P
 Don MAURO BORONAT CORTÉS- ENDOCRINOLOGIA CHUIMI
 Doña ELISABETH CHENEAU DUE DOCENCIA SALUD MENTAL CHUIMI
 Don FÉLIX LÓPEZ BLANCO- PROFESOR FARMACOLOGIA ULPGC
 Don JOSÉ JUAN MORALES CASTRO- DUE CHUIMI
 Don OCTAVIO RAMÍREZ GARCÍA- PRES. C. ETICA CHUIMI
 Don JULIO ÁNGEL DE SANTIAGO ANGULO- LDO DERECHO ASESOR JURIDICO CHUIMI
 Don ANTONIO TUGORES CESTER- U. INVESTIGACION CHUIMI
 Doña BLANCA VALENCIANO FUENTE- PEDIATRIA CHUIMI
 Don JORGE SOLÉ VIOLAN- M. INTERNA HUGCDN
 Doña ELISABET GUERRA HERNÁNDEZ- ANESTESIA HUGCDN
 Doña ASUNCIÓN ACOSTA MÉRIDA- CIRUGÍA GENERAL Y DIGESTIVA HUGCDN
 Don DANIEL LOPEZ FERNANDEZ-FISIOTERAPEUTA RHB HUGCDN
 Don EMILIO JOSÉ SANZ ÁLVAREZ- FARMACOLOGO CLINICO HUC
 Doña CRISTINA OTERO VILLALUSTRE- FARMACIA CHUIMI
 Doña NAYRA MONZÓN BATISTA- LDA DERECHO PERSONA AJENA
 Don BERNARDINO CLAVO VARAS- U. INVESTIGACION HUGCDN

En la dirección https://sede.gobcan.es/sede/verifica_doc puede ser comprobada la autenticidad de esta copia, mediante el número de documento electrónico siguiente:
056exIgp73Roq4yerOCP2K33du7HMfXwm



ANEXO 2
CARTA DE ACEPTACIÓN DEL PACIENTE

**HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE Y
CONSENTIMIENTO INFORMADO**

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

TÍTULO DEL ESTUDIO: "EL IMPACTO DE LA DDS EN LA TASA DE INFECCIÓN NOSOCOMIAL EN PACIENTES CON TERAPIA DE DEPURACIÓN EXTRARRENAL"

Estimado/a Señor/a:

Su médico le ha solicitado, participar en este estudio, ahora y en cumplimiento de la Ley 41/2002 de 14 de Noviembre "Básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica" reiteramos la explicación dada verbalmente, ahora, por escrito con objeto de que nos autorice a incluirlo en el mismo.

Antes de decidir si desea tomar parte, es importante que entienda por qué se realiza este estudio y qué es lo que implica si acepta participar.

Por favor, lea con detenimiento la siguiente información y, si hay algo que no está claro o desea más información, no deje de consultarlo, puede solicitar la ampliación de información al investigador principal o sus colaboradores, o bien a su médico responsable. Le concederemos todo el tiempo que necesite para decidirse o no a participar.

IDENTIFICACIÓN Y DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

El estudio consiste en estudiar la tasa de infecciones nosocomiales (hospitalarias) en pacientes sometidos a terapia de depuración extrarrenal.

OBJETIVO QUE SE ESPERAN ALCANZAR

El propósito de este estudio es estudiar si existen diferencias en cuanto a la tasa de infecciones nosocomiales en dos grupos de pacientes cuya única diferencia radica en el uso o no de descontaminación digestiva selectiva (DDS).

La participación es totalmente voluntaria. De ningún modo está obligado a participar y, si decide hacerlo, puede cambiar de opinión en todo momento. Todos los aspectos de este estudio, incluidos los resultados, serán tratados de manera estrictamente confidencial.

¿POR QUÉ HA SIDO ELEGIDO?

Usted ha sido elegido debido a que cumple con los criterios de inclusión prefijados.

CONFIDENCIALIDAD:

Se garantiza el derecho a la intimidad y a la confidencialidad de todos los datos relativos a su salud, tanto de los obtenidos durante la investigación, como de los que constan en su historia clínica, en los términos establecidos en la Ley 3/2018 de Protección de datos Personales y garantía de los derechos digitales y en la Ley 41/2002, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.

Para la finalidad expuesta, a Ud. se le identificará con un código y la información personal de sus archivos no será distribuida o cedida a terceras personas sin su consentimiento previo por escrito. En este sentido, no se le identificará personalmente en las publicaciones escritas o seminarios en los que se pudieran exponer los resultados de este estudio.

Los monitores, auditores, CEIC y las autoridades competentes tendrán acceso directo a la historia clínica original del sujeto para la verificación de los procedimientos y/o datos del estudio/ensayo clínico, sin violar la confidencialidad del sujeto, dentro de lo permitido por la norma pertinente y que, al firmar el formulario de consentimiento informado, el sujeto o su representante legal están autorizando el acceso a estos datos.



Servicio Canario de la Salud
CEIm Hospital de Gran Canaria Dr. Negrín



CONSIDERACIONES ÉTICAS:

Este estudio se llevará a cabo siguiendo las reglas de buena práctica clínica, y tienen como exclusiva finalidad investigadora. Esto quiere decir que, al participar en este estudio, a Ud no se le someterá a ningún procedimiento innecesario, y tampoco dejará de recibir las atenciones necesarias para tratar su enfermedad si decide no participar.

DURACIÓN PREVISTA DE SU INCLUSIÓN EN EL ESTUDIO:

Su inclusión en el estudio durará hasta que sea dado de alta de la Unidad de Cuidados Intensivos.

NÚMERO APROXIMADO Y CARACTERÍSTICAS DE PARTICIPANTES QUE SE PREVÉ INCLUIR EN EL ESTUDIO:

Serán seleccionados alrededor de 300 pacientes en total, todos ellos sometidos a terapia de depuración extrarrenal (TDE)

PREGUNTAS QUE PUDIERAN SURGIRLE DURANTE Y DESPUÉS DE SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO:

Si alguna vez necesita respuesta a alguna pregunta sobre este estudio, puede contactar con:

Juan Luis Vicente Arranz. MIR Medicina Intensiva del Hospital Universitario Doctor Negrín

679 279 662

jl_v_a@hotmail.com

COMPENSACIÓN ECONÓMICA:

Este estudio tiene compensación económica Si o **No**.

CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PACIENTE

He leído y entendido la Hoja de información al paciente. He tenido la oportunidad de discutir las cuestiones relacionadas con esta información. Mis preguntas y dudas han sido respondidas de forma satisfactoria.

Entiendo que mi participación es voluntaria y que soy libre de abandonar el estudio en cualquier momento y sin que esto vaya en detrimento de mis derechos legales.

Entiendo que se pueden utilizar los datos de carácter anonimizados en otros documentos, quedando fuera de los mismos los datos personales y se tratarán con la debida reserva y confidencialidad.

Doy autorización para que se acceda a mis informes sin que se revele información personal.

Estoy de acuerdo con que la información relativa a mi participación en este estudio sea comunicada a mi facultativo especialista y médico de cabecera si lo solicita.

He leído la información anterior y acepto participar en el estudio.



Servicio Canario de la Salud
CEIm Hospital de Gran Canaria Dr. Negrín



PARTICIPANTE

Nombre y apellidos:

Firma:

Fecha:

REPRESENTANTE LEGAL

Nombre y apellidos:

Firma padre, madre o tutor legal:

Fecha:

INVESTIGADOR

Nombre y apellidos:

Firma:

Fecha:

REVOCACIÓN CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PACIENTE

D/DÑA: de años de edad con domicilio
(Nombre y dos apellidos del/ de la paciente)

en y D.N.I. nº

REVOCO el consentimiento prestado en fecha, y solicito la eliminación o anonimización de todos los datos personales y de las muestras que permanezcan almacenadas sin que de ello se derive ningún perjuicio ni pérdida de los beneficios sanitarios a los que tengo derecho. Comprendo que esta eliminación no se extenderá a los datos resultantes del consentimiento otorgado para las investigaciones que ya se hubieran llevado a cabo.

En Las Palmas de Gran Canaria, a.....de.....de.....



Servicio Canario de la Salud
CEIm Hospital de Gran Canaria Dr. Negrín

HOJA DE INFORMACIÓN Y CESIÓN DE DATOS PERSONALES

En cumplimiento de lo dispuesto en el artículo 5 de la Ley Orgánica 3/2018 de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales por el que se regula el derecho de información en la recogida de los datos, le informamos que los datos de carácter personal facilitados en el presente formulario, se incluirán y serán tratados con confidencialidad y seguridad en ficheros, responsabilidad *del investigador principal: Dr. Juan Luis Vicente Arranz*, cuya finalidad es realizar UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN, haciendo uso de las nuevas tecnologías.

El destinatario de los datos es EL EQUIPO DE INVESTIGACIÓN DEL *SERVICIO UNIDAD DE MEDICINA INTENSIVA*, SIENDO RESPONSABLE EL INVESTIGADOR PRINCIPAL JUAN LUIS VICENTE ARRANZ, no teniendo previsto realizar cesiones a terceros distintas de las previstas por Ley o, los expresamente autorizados por usted o su representante legal. De igual forma, asumirán dicha responsabilidad los Investigadores Colaboradores.

Los datos aportados deben ser verdaderos, exactos, completos y actualizados. El interesado se hará responsable de cualquier daño o perjuicio, directo o indirecto, como consecuencia del incumplimiento de tal obligación.

En cumplimiento de principio de calidad de sus datos, *el investigador principal: Dr. Juan Luis Vicente Arranz*, conservará la información consignada con la finalidad descrita. Si desea modificarlos se tendrá que poner en contacto con el investigador principal.

El interesado podrá ejercitar los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición en los términos establecidos en citada Ley Orgánica 3/2018 y normativa concordante ante *el investigador principal: Dr. Juan Luis Vicente Arranz, SERVICIO DE MEDICINA INTENSIVA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DOCTOR NEGRÍN*, ubicada en *Calle Barranco de la Ballena, s/n, 35010 Las Palmas de Gran Canaria, Las Palmas*. Podrá revocar el consentimiento otorgado, sin efectos retroactivos, a través de solicitud por escrito ante *el investigador principal: Dr. Juan Luis Vicente Arranz, SERVICIO DE MEDICINA INTENSIVA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DOCTOR NEGRÍN*, situado en *Calle Barranco de la Ballena, s/n, 35010 Las Palmas de Gran Canaria, Las Palmas*, haciendo la mención expresa de "Protección de Datos", o por correo electrónico a la siguiente dirección: jl_v_a@hotmail.com o por correo ordinario a la dirección anteriormente reseñada y haciendo entrega de copia de DNI.

PARTICIPANTE

Nombre y apellidos:

Firma:

Fecha:

REPRESENTANTE LEGAL

Nombre y apellidos:

Firma padre, madre o tutor legal:

Fecha:

INVESTIGADOR

Nombre y apellidos:

Firma:

Fecha:

ANEXO 3
BASE DE DATOS PARA TRRC Y DDS

Base de Datos TRRC y DDS															
Información General													Pte Nº		
NHC		F. Nto		Mujer				>55 años							
Ingreso															
Fecha ingreso Hospital			Fecha ingreso UMI			Fecha alta UMI			Fecha alta HOSP						
EXITUS			FECHA EXITUS			EXITUS UMI			EXITUS PLANTA						
APACHE II	SOFA	SAPS II	GCS	CHARLSON	ORIGEN INGRESO				PLANTA	CALLE	OTRO HOSP				
									OTRA UCI	URG	RESIDENCIA				
Antecedentes Personales															
Caucásico	Negr	Otro	TALLA	PESO	E. HEP	IC	ERC	EPOC	ASMA	VASC					
DM	DM1	DM2	dlp	HTA	FA	DIAL	FUMA	OH	DROGAS						
NEOP SOLIDA p			NEOP HEMATO p			NEOP SOLID ACTIV			NEOP HEMATO ACT			TTE SOLIDO		TTE HEM	
AINE	IECA	Ara2	IS	QT	AAI	ACO	DIURET	METF	ATB 30 D previo						
ANEMIA	CREA BASAL	QX previa 30d	VIH	HEP	NEUTROPENIA	INMUSUPRIMID									
ING PREVIO UMI				ING HOSP ULTIMOS 30 D				DESNUTRICIÓN			CORTICOIDES				
Diagnostico al ingreso en UMI															
QX CARD	TTE	QXotra	CORO	PCR	RESP	NRL	Politrauma	TCE	E.DIG						
SHOCK	CARDIO	DISTRIB SEPT	OBSTRUC	HEMORRAGICO	E. HEMATOLÓGICA	FMO	SEPSIS								
COVID-19	GRIPE A														
FRACASO RENAL (si no lo presenta, no rellenar)															
FECHA	FRA ING	FRA UMI	AGUDO	REAG	OLIGURICO	NO OLIGURICO									
PRE/RENAL	POSTRENAL	RESUELTO	FECHA RESOLUCIÓN	AKIN	KDIGO										
DDS															
FECHA:		NIVELES DE ANTIBIÓTICOS EN PLASMA													
ESTÁNDAR	GENTA	MIXTA	TOBRA 24 H	T 3ºD	T 6º D	T 9ºD	T 12ºD	T 15ºD	TOB ALTA						
			VANCO 24 H	V 3º D	V 6º D	V 9ºD	V 12ºD	V 15ºD	VAN ALTA						
			GENTA 24 H	G 3º D	G 6º D	G 9ºD	G 12ºD	G 15ºD	GEN ALTA						
SUPOSITOR	CEFOTAX	LEVOFLOX	CAMBIO DDS	A CUAL											
ATB > 7 días en mes previo				>2 ATB utilizados				CUAL							
TERAPIA DEPURACIÓN EXTRARRENAL DE INICIO															
FECHA INICIO			FECHA FIN			MOTIVO INICIO TRRC*									
HDVVC	SCUF	HFVVC	HDFVVC	HDI	DOSIS de inicio				FECHA 1º CATÉTER						
SHALDOM FEMORAL D			SHALDOM FEMORAL I			SHALDOM YUGULAR DERECHA				SHALDOM YUGULAR IZQ					
SHALDOM SUBCLAVIA DCHA						SHALDOM SUBCLAVIA IZQ						CALIBRE SHALDOM			
CAMBIO CATÉTER		A CUAL		**CAUSA CAMBIO				FECHA CAMBIO							
CAMBIO CATÉTER		A CUAL		**CAUSA CAMBIO				FECHA CAMBIO							
CAMBIO CATÉTER		A CUAL		**CAUSA CAMBIO				FECHA CAMBIO							
CAMBIO CATÉTER		A CUAL		**CAUSA CAMBIO				FECHA CAMBIO							
ANTICOAGULACIÓN			HEPARINA	CITRATO	BOLSA	LÍQUIDO PREPAR	Nº CAMBIOS FILTRO								
FECHA FIN ÚLTIMO CATÉTER															
CAMBIO MODALIDAD	HDVVC	SCUF	HFVVC	HDFVVC	HDI	FECHA									
CAMBIO MODALIDAD	HDVVC	SCUF	HFVVC	HDFVVC	HDI	FECHA									
CAMBIO MODALIDAD	HDVVC	SCUF	HFVVC	HDFVVC	HDI	FECHA									
CAMBIO MODALIDAD	HDVVC	SCUF	HFVVC	HDFVVC	HDI	FECHA									
1) *Causa renal (incluye exceso volumen, uremia, trastornos hidroelectrolíticos) 2) *Causa no renal (incluye tóxicos, citoquinas (SEPSIS), acidosis metabólica láctica por shock)															
**CAUSA CAMBIO (1 - sospecha infección; 2- Malfuncionamiento; 3- Temporalidad; 4- otro)															
SI EL CAMBIO ES POR SOSPECHA DE INFECCIÓN, ENVIAR CULTIVO DE PUNTA Y 1 HEMOCULTIVO PERIFÉRICO															
TERAPIA DEPURACIÓN EXTRARRENAL en el momento que se documenta la infección															
HDVVC	SCUF	HFVVC	HDFVVC	HDI	DOSIS										
SHALDOM FEMORAL D			SHALDOM FEMORAL I			SHALDOM YUGULAR DERECHA				SHALDOM YUGULAR IZQ					
SHALDOM SUBCLAVIA DCHA						SHALDOM SUBCLAVIA IZQ						CALIBRE SHALDOM		FECHA INF TRRC	
GFNAF						BIPAP									
BCPIAo						ECMO									
DVe						INTRAPARENQ									
CONTRASTE yodado				NEUTROPENIA UMI				QX URG (UMI)							
CORTICOIDES UMI				SDRA	LEVE	MODERADO	SEVERO								
VM> 7 DÍAS				NUTRICIÓN PARENTERAL				VVC > 5 DIAS		S.VESICAL > 5 DIAS					

COLONIZACIONES							
FECHA		M.O		MUESTRA		R a TOBRA	R a COLIST
FECHA		M.O		MUESTRA		R a TOBRA	R a COLIST
FECHA		M.O		MUESTRA		R a TOBRA	R a COLIST
FECHA		M.O		MUESTRA		R a TOBRA	R a COLIST
FECHA		M.O		MUESTRA		R a TOBRA	R a COLIST
COLONIZACIÓN PREVIA INGRESO			FECHA	MUESTRA	M.O	R.TOB	R. COL
COLONIZACIÓN PREVIA INGRESO			FECHA	MUESTRA	M.O	R.TOB	R. COL
COLONIZACIÓN PREVIA INGRESO			FECHA	MUESTRA	M.O	R.TOB	R. COL
COLONIZACIÓN PREVIA INGRESO			FECHA	MUESTRA	M.O	R.TOB	R. COL
COLONIZACIÓN PREVIA INGRESO			FECHA	MUESTRA	M.O	R.TOB	R. COL
<ul style="list-style-type: none"> Muestra: Recto (1), Faríngeo (2), Broncoaspirado (3), Nasal (4), Traqueostoma (5), Herida quirúrgica (6), Úlcera (7), Otros (8) 							
INFECCIÓN previa al inicio de TRRC en este ingreso							
INF PREVIA	CALLE	URGENCIA		PLANTA	UMI		OTRO HOSP
LOC		M.O		SEPSIS			SHOCK SEPT
BACTERIEMIA 2ª		TIPO INFECCIÓN			FECHA		
<ul style="list-style-type: none"> Localización: Respiratoria (1), Urinaria (2), Abdominal (3), Rectal (4), Piel/partes blandas (5), Catéter (6), Sistema nervioso central (SNC) (7), Sangre (8), Endocarditis (9), Otras (10) TIPO INFECCIÓN: Endógena primaria (1); Endógena secundaria (2); Exógena (3) 							
INFECCIÓN INTRA-UCI (tras inicio de la TRRC)							
INFECCIÓN INTRA-UCI							
LOC 1		M.O		SEPSIS		SHOCK SEPT	
BACTERIEMIA 2ª		TIPO INFECCIÓN			FECHA		
LOC 2		M.O		SEPSIS		SHOCK SEPT	
BACTERIEMIA 2ª		TIPO INFECCIÓN			FECHA		
LOC 3		M.O		SEPSIS		SHOCK SEPT	
BACTERIEMIA 2ª		TIPO INFECCIÓN			FECHA		
<ul style="list-style-type: none"> Localización: Respiratoria (1), Urinaria (2), Abdominal (3), Rectal (4), Piel/partes blandas (5), Catéter (6), Sistema nervioso central (SNC) (7), Sangre (8), Endocarditis (9), Otras (10) TIPO INFECCIÓN: Endógena primaria (1); Endógena secundaria (2); Exógena (3) 							
MULTIRRESISTENTES							
MARSA		PREVIO		DURANTE	FECHA	INF	COLONIZAC
ENTERO V-R		PREVIO		DURANTE	FECHA	INF	COLONIZAC
P.A MR		PREVIO		DURANTE	FECHA	INF	COLONIZAC
ACINET IMI-R		PREVIO		DURANTE	FECHA	INF	COLONIZAC
ENTERO BLEE		PREVIO		DURANTE	FECHA	INF	COLONIZAC
BGN CARBAP		PREVIO		DURANTE	FECHA	INF	COLONIZAC
BGN MR		PREVIO		DURANTE	FECHA	INF	COLONIZAC
CLOSTRIDUM		PREVIO		DURANTE	FECHA		
TBC		PREVIO		DURANTE	FECHA		
<ul style="list-style-type: none"> Localización: Respiratoria (1), Urinaria (2), Abdominal (3), Rectal (4), Piel/partes blandas (5), Catéter (6), Sistema nervioso central (SNC) (7), Sangre (8), Endocarditis (9), Otras (10) TIPO INFECCIÓN: Endógena primaria (1); Endógena secundaria (2); Exógena (3) 							
ANTIBIOTERAPIA							
AB 1ª			FECHA INICIO	FECHA FIN	EMPÍRICO	DIRIGIDO	
AB 2ª			FECHA INICIO	FECHA FIN	EMPÍRICO	DIRIGIDO	
AB 3ª			FECHA INICIO	FECHA FIN	EMPÍRICO	DIRIGIDO	
AB 4ª			FECHA INICIO	FECHA FIN	EMPÍRICO	DIRIGIDO	
AB 5ª			FECHA INICIO	FECHA FIN	EMPÍRICO	DIRIGIDO	

ANEXO 4
ARTICULO APROBADO
POR JOURNAL OF CLINICAL MEDICINE
(J. Clin. Med. 2024, 13, 4211)

<https://doi.org/10.3390/jcm13144211>

Article

The Relationship between Selective Digestive Decontamination and Nosocomial Infections in Patients Receiving Continuous Renal Replacement Therapy in ICUs: A Multicenter Study

Juan Luis Vicente Arranz ¹, Catalina Sánchez-Ramírez ¹, Pedro Saavedra ², Yasmína Rivero Perdomo ¹, María Victoria Lorenzo-Martín ³, José Blanco-López ³, Casimira Domínguez Cabrera ⁴, Carmen-Rosa Hernández-Socorro ⁵ and Sergio Ruiz-Santana ^{1,*}

- ¹ Intensive Care Unit, Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín, University of Las Palmas de Gran Canaria, Barranco de la Ballena s/n, E-35010 Las Palmas de Gran Canaria, Spain; jvicarr@gobiernodecanarias.org (J.L.V.A.); csanrams@gobiernodecanarias.org (C.S.-R.); yriverper@gobiernodecanarias.org (Y.R.P.)
- ² Department of Mathematics, University of Las Palmas de Gran Canaria, E-35010 Las Palmas de Gran Canaria, Spain; pedro.saavedra@ulpgc.es
- ³ Intensive Care Unit, Complejo Hospitalario Universitario Insular-Materno Infantil, Avenida Marítima del Sur s/n, E-35016 Las Palmas de Gran Canaria, Spain; mlormar@gobiernodecanarias.org (M.V.L.-M.); jblalop@gobiernodecanarias.org (J.B.-L.)
- ⁴ Central Laboratory, Department of Clinical Analysis, Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín, University of Las Palmas de Gran Canaria, Barranco de la Ballena s/n, E-35010 Las Palmas de Gran Canaria, Spain; cdomcab@gobiernodecanarias.org
- ⁵ Department of Radiology, Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín, University of Las Palmas de Gran Canaria, Barranco de la Ballena s/n, E-35010 Las Palmas de Gran Canaria, Spain; carmenrosa.hernandez@ulpgc.es
- * Correspondence: sergio.ruiz@ulpgc.es; Tel: +34-928-450673



Citation: Vicente Arranz, J.L.; Sánchez-Ramírez, C.; Saavedra, P.; Rivero Perdomo, Y.; Lorenzo-Martín, M.V.; Blanco-López, J.; Domínguez Cabrera, C.; Hernández-Socorro, C.-R.; Ruiz-Santana, S. The Relationship between Selective Digestive Decontamination and Nosocomial Infections in Patients Receiving Continuous Renal Replacement Therapy in ICUs: A Multicenter Study. *J. Clin. Med.* **2024**, *13*, 4211. <https://doi.org/10.3390/jcm13144211>

Academic Editor: Epaminondas G. Zakyranthos

Received: 22 June 2024
 Revised: 17 July 2024
 Accepted: 17 July 2024
 Published: 19 July 2024



Copyright: © 2024 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract Background: Nosocomial infections are a worldwide healthcare issue, especially in intensive care units (ICUs), and they had a prevalence of 21.1% in 2023 in Spain. Numerous predisposing risk factors have been identified, with the most relevant being invasive techniques, including renal replacement therapies (RRTs). Several outstanding strategies have been published that prevent or reduce their incidence, including the nationwide ZERO in Spain, which consists of structured guidelines to be implemented to tackle this problem. One of these strategies, which is defined as 'highly recommended' in these projects, is selective digestive decontamination (SDD). The main aim of this study is to compare the incidences of ICU-acquired infections, including those due to multidrug-resistant bacteria (MDRB), in two cohorts of RRT with or without SDD. **Methods:** We conducted a multicenter, prospective, observational study at two tertiary hospitals in Spain. In total, 140 patients treated with RRT were recruited based on their exposure to SDD. Surveillance microbiological samples and nosocomial infection risk factors were obtained. Infection rates per 1000 days of exposure and the MDRB incidence density ratio were determined. **Results:** SDD statistically significantly reduced RRT-associated nosocomial infections (OR: 0.10, 95% CI: (0.04–0.26)) and the MDRB incidence density ratio (IDR: 0.156, 95% CI = 0.048–0.506). However, mechanical ventilation (OR: 7.91, 95% CI: (2.54–24.66)) and peripheral vascular disease (OR: 3.17, 95% CI: (1.33–7.56)) were significantly associated with increases in infections. **Conclusions:** Our results favor the use of SDD in ICU patients with renal failure undergoing CRRT as a tool for infection control.

Keywords: selective digestive decontamination; nosocomial infections; renal failure; renal replacement therapy

1. Introduction

Renal replacement therapy (RRT) is a technique frequently used in intensive care units (ICUs), with an incidence of 8–10% in critically ill patients [1]. Its main indication has

always been acute kidney injury (AKI) [2]. It is estimated that 20% of critical patients with kidney injuries require dialysis in their first week after admission [3]. There are different types of RRT, with continuous renal replacement therapy (CRRT) being by far the most widely used in ICUs. However, like any invasive technique, this therapy has been shown to be a risk factor for the development of nosocomial infections [4,5], with primary and secondary bacteremia, ventilator-associated pneumonia (VAP), and urinary tract infections (UTIs) standing out. AKI "per se", in addition to being a risk factor for the development of infections, has also been shown to increase the time patients spend in ICUs and short- and long-term mortality [6–9]. The published data on nosocomial infections in RRT, to our knowledge, are scarce and show that 20% of RRT patients had nosocomial pneumonia among all infected patients recruited [10], or a rate of 5.4 bacteremias per 1000 days of RRT in ICU patients [11].

Among the nosocomial infections, those caused by multidrug-resistant bacteria (MDRB) constitute a serious global health problem [12]. Their incidence is increasing, and they are responsible for an increase in mortality. Selective digestive decontamination (SDD) is a therapy that may reduce the incidence of these microorganisms and the infections caused by them [13]. SDD combines the use of non-absorbable topical antibiotics applied to the oropharynx (usually tobramycin or gentamicin, colistin, and nystatin) and gastrointestinal tract with intravenous antibiotics, usually second- or third-generation antibiotics (cefotaxime in our ICU), or a third-generation quinolone in the case of allergy to beta-lactams [13]. In SDD, due to their pharmacokinetics, aminoglycosides usually do not present significant intestinal absorption, making them ideal to act locally in the digestive tract [14]. However, in critically ill patients, the intestinal mucosa may be compromised, facilitating undesired absorption and increasing the risk of secondary toxicity [15]. Therefore, it would be worthwhile to determine the blood levels of these antibiotics, and dose adjustments may be considered in selected patients, as has been demonstrated in several observational studies [14,16].

The use of SDD has significantly reduced the incidences of colonization and nosocomial infections, including candidemia and infections caused by MDRB, even in ICUs with greater endemic bacterial resistance [13,17–21]. In this specific setting, SDD does not have clinically relevant impacts on the emergence and spread of resistance or overall systemic antimicrobial use [13,21].

According to the Australian SuDDiCU study, in critically ill patients receiving mechanical ventilation, SDD, compared to standard care without SDD, does not significantly reduce in-hospital mortality but may produce clinically important benefits [22]. Furthermore, this measure has also been suggested to reduce overall mortality [23], as shown by a recently published meta-analysis of 32 clinical trials [24]. The benefits of SDD were evident in trials with an intravenous agent together with the gastrointestinal part of the therapy but were not evident in trials without this agent. SDD has also been associated with reduced risks of ventilator-associated pneumonia and ICU-acquired bacteremia [22,24].

Our intensive care unit has used an SDD regimen with an intravenous agent since 2011. It is applied to patients for whom orotracheal intubation is expected for more than 48 h, as well as patients with a decreased level of consciousness, burns, neutropenia, or previous colonization by an MDRB [13]. In the medical literature, little attention has been paid to the effect of this preventive measure in reducing the rates of nosocomial infections in patients exposed to specific risk factors, such as AKI requiring RRT. Therefore, our main hypothesis was that the incidence of ICU-acquired infections would be lower in an environment where SDD was applied, despite exposure to a well-known risk factor such as renal replacement therapy.

The main aim of this study is to compare the incidences of ICU-acquired infections, including MDRB, in two cohorts of RRT with or without SDD. Our secondary endpoints included identifying preventable risk factors for the development of nosocomial infections in patients treated with RRT and defining whether those infections were mainly caused by MDRB.

2. Results

Table 1 summarizes the patient characteristics of the entire cohort and the SDD group. There were no statistically significant differences between the study groups in terms of age, sex, or body mass index (BMI), although the patients in both cohorts were overweight. Almost half of the cohort was diabetic (61, 43.5%), with no statistically significant differences between the groups. The APACHE-II and SOFA scores were shown to be statistically significantly higher in the SDD group compared to the non-SDD group ($p < 0.001$). We can also see that the number of infections during CRRT was significantly lower in the SDD group ($p < 0.001$). We found a significantly higher number of patients with hypertension and heart failure in the SDD group compared to the non-SDD group. Likewise, patients had significantly more admissions due to cardiac surgery and cardiogenic shock in the group receiving SDD ($p < 0.05$), whereas patients with cardiac arrest and digestive admissions were significantly higher in the non-SDD group ($p < 0.05$). The analysis, significantly, also reflects that there are more patients with ARDS in the non-SDD group than in the SDD group ($p < 0.05$). There were significantly more patients with one or more infections with carbapenemase-producing Gram-negative bacteria (GNB) and other multiresistant Gram-negative bacteria (MR GNB) in the non-SDD group compared to the SDD group ($p < 0.05$). We did not find statistically significant differences between the groups according to their AKI grade using the KDIGO scale.

Table 1. Demographic data and patient characteristics.

	Overall N = 140	Non-SDD N = 59	SDD N = 81	p-Value
Age (years)	61.4 ± 14.7	58.9 ± 15.1	63.2 ± 14.2	0.087
Sex (female), n (%)	45 (32.1)	19 (32.2)	26 (32.1)	0.99
BMI (kg/m ²), mean ± SD	29.0 ± 5.9	29.1 ± 6.4	28.9 ± 5.5	0.865
APACHE II	21.0 ± 6.6	18.3 ± 6.8	23.0 ± 5.8	<0.001
SOFA	8.1 ± 3.1	6.9 ± 2.7	8.9 ± 3.2	<0.001
Death, n (%)				0.175
No	66 (47.1)	23 (39.0)	43 (53.1)	
ICU	66 (47.1)	31 (52.5)	35 (43.2)	
Hospital	8 (5.7)	5 (8.5)	3 (3.7)	
ICU stay, median (IQR) days	21 (10; 39.2)	17 (8; 38.5)	23 (12; 39)	0.066
Mechanical ventilation days, median (IQR)	17 (7.5; 32)	17 (6; 26.2)	18 (8; 35)	0.19
Charlson Comorbidity Index	4.8 ± 3.0	4.3 ± 2.7	5.2 ± 3.1	0.081
COVID-19, n (%)	21 (15.0)	10 (16.9)	11 (13.6)	0.581
Liver disease, n (%)	9 (6.4)	2 (3.4)	7 (8.6)	0.303
Cardiac failure, n (%)	40 (28.6)	9 (15.2)	31 (38.3)	0.003
Chronic renal failure, n (%)	41 (29.3)	14 (23.7)	27 (33.3)	0.218
COPD, n (%)	19 (13.6)	9 (15.2)	10 (12.3)	0.62
Peripheral vascular disease, n (%)	63 (45.0)	27 (45.8)	36 (44.4)	0.877
Diabetes, n (%)	62 (44.3)	27 (45.8)	35 (43.2)	0.764
Dyslipidemia, n (%)	80 (57.1)	30 (50.9)	50 (61.7)	0.199
Hypertension, n (%)	98 (70.0)	34 (57.6)	64 (79.0)	0.006
ACEIs, n (%)	39 (27.9)	17 (28.8)	22 (27.2)	0.829
ARA II, n (%)	31 (22.1)	4 (6.8)	27 (33.3)	<0.001
Immunosuppressants, n (%)	13 (9.3)	4 (6.8)	9 (11.1)	0.383
Diuretics, n (%)	46 (32.9)	15 (25.4)	31 (38.3)	0.11
ATBs in previous 30 d, n (%)	41 (29.3)	16 (27.1)	25 (30.9)	0.631
Surgery in previous 30 d, n (%)	25 (17.9)	8 (13.6)	17 (21.0)	0.257
Patients with previous ICU admission, n (%)	24 (17.1)	8 (13.6)	16 (19.8)	0.337
Corticosteroids, n (%)	18 (12.9)	7 (11.9)	11 (13.6)	0.765
Hospital admission in previous 30 d, n (%)	76 (54.3)	28 (47.5)	48 (59.3)	0.166
ICU admission diagnosis, n (%)				
Cardiac surgery	33 (23.6)	0	33 (40.7)	<0.001
Coronary artery disease	18 (12.9)	4 (6.8)	14 (17.3)	0.067
Cardiac arrest	13 (9.3)	9 (15.2)	4 (4.9)	0.038

Table 1. Cont.

	Overall N = 140	Non-SDD N = 59	SDD N = 81	p-Value
Acute respiratory failure	61 (43.6)	29 (49.1)	32 (39.5)	0.256
Digestive	12 (8.6)	9 (15.2)	3 (3.7)	0.016
Shock, n (%)	59 (42.1)	25 (42.4)	34 (42.0)	0.962
Cardiogenic	32 (22.9)	5 (8.5)	27 (33.3)	<0.001
Obstructive	3 (2.1)	1 (1.7)	2 (2.5)	1
Hemorrhagic	11 (7.9)	7 (11.9)	4 (4.9)	0.202
Others	15 (10.7)	12 (20.3)	3 (3.7)	0.002
MOF, n (%)	54 (38.6)	15 (25.4)	39 (48.1)	0.006
Previous ICU admission for RF, n (%)	106 (76.8)	47 (79.7)	59 (74.7)	0.493
RF in ICU, n (%)	34 (24.6)	13 (22.0)	21 (26.6)	0.54
Acute renal failure, n (%)	102 (73.9)	44 (74.6)	58 (73.4)	0.878
Oliguric RF, n (%)	129 (93.5)	56 (94.9)	73 (92.4)	0.732
Renal failure recovery, n (%)	29 (21.0)	14 (23.7)	15 (19.0)	0.499
Infections related to CRRT, n (%)	45 (32.1)	31 (52.5)	14 (17.3)	<0.001
Iodine contrast, n (%)	114 (81.4)	50 (84.8)	64 (79.0)	0.389
ICU neutropenia, n (%)	10 (7.1)	5 (8.5)	5 (6.2)	0.743
ICU surgery, n (%)	35 (25.0)	14 (23.7)	21 (25.9)	0.767
ICU corticosteroids, n (%)	114 (81.4)	51 (86.4)	63 (77.8)	0.193
ARDS, n (%)	60 (42.9)	32 (54.2)	28 (34.6)	0.02
≥7 days of MV, n (%)	100 (71.4)	37 (62.7)	63 (77.8)	0.051
Parenteral nutrition, n (%)	13 (9.3)	8 (13.6)	5 (6.2)	0.137
≥5 days with CVC, n (%)	130 (92.9)	50 (84.8)	80 (98.8)	0.002
≥5 days with UC, n (%)	124 (88.6)	49 (83.0)	75 (92.6)	0.08
MRSA, n (%)	3 (2.1)	1 (1.7)	2 (2.5)	1
VR <i>enterococcus</i> , n (%)	0	0	0	1
MR <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , n (%)	16 (11.4)	6 (10.2)	10 (12.3)	0.689
ESBL <i>Enterobacteriaceae</i> , n (%)	36 (25.7)	14 (23.7)	22 (27.2)	0.646
Carbapenemase-producing GNB, n (%)	10 (7.1)	8 (13.6)	2 (2.5)	0.018
MDR GNB, n (%)	16 (11.4)	12 (20.3)	4 (4.9)	0.005
Diabetes, n (%)				0.274
No	79 (56.4)	33 (55.9)	46 (56.8)	
Type 1	7 (5.0)	5 (8.5)	2 (2.5)	
Type 2	54 (38.6)	21 (35.6)	33 (40.7)	

BMI: body mass index; SD: standard deviation; SDD: selective digestive decontamination; COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease; ACEIs: Angiotensin-converting enzyme inhibitors; ARA II: Angiotensin II receptor antagonists; ATBs: antibiotics; D: days; ICU: intensive care unit; MOF: multiple organ failure; RF: renal failure; CRRT: continuous renal replacement therapy; ARDS: acute distress respiratory syndrome; MV: mechanical ventilation; CVC: central venous catheter; UC: urinary catheter; MRSA: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; VR: Vancomycin-resistant; MDR: multidrug-resistant; ESBL: extended-spectrum beta-lactamase; GNB: Gram-negative bacteria.

Table 2 shows the nosocomial infection densities by SDD group, after excluding a statistically non-significant year, ($p = 0.059$) and the overdispersion effects ($p = 0.925$). In the models that were considered, the year did not show statistical significance, indicating stability among the infections. Likewise, none of the Poisson models that were considered showed statistically significant overdispersion. For nosocomial pneumonia, it can be seen that the rate decreased significantly, from 16.3 to 3.7 per one thousand days of mechanical ventilation (IDR: 0.17 (0.06–0.44)). For urinary infections, it can be seen that the rate decreased significantly, from 6.06 to 0.47 per one thousand days with a urinary catheter (IDR: 0.075 (0.009–0.64)). For catheter-related bacteremia (CRB), it can be seen that the rate decreased, but not significantly, from 2.65 to 0.57 per one thousand days with a catheter (IDR: 0.2 (0.019–2.254)). Concerning secondary bacteremia, it can be seen that the rate decreased, but not significantly, from 6.42 to 2.18 per one thousand days in the ICU (IDR: 0.35 (0.102–1.247)). Finally, concerning MDRB, it can be seen that the rate decreased significantly, from 15.42 to 2.33 per one thousand days in the ICU (IDR: 0.156 (0.048–0.5)).

Table 2. Nosocomial infections: events per 1000 days of exposure.

	No SDD	SDD	Incidence Density Ratios (95% CI) †	Year Effect (p ‡)	Overdispersion (p)
Nosocomial pneumonia	17	7		0.059	0.925
Days of mechanical ventilation	1039	1889			
Events per 1000 days	16.362	3.706	0.174 (0.069–0.443)		
MDRB	12	4		0.957	0.898
Days in ICU	778	1713			
Events per 1000 days	15.424	2.335	0.156 (0.048–0.506)		
CRB	3	1		0.578	0.868
Days with catheter	1129	1741			
Events per 1000 days	2.657	0.574	0.206 (0.019–2.254)		
Secondary bacteremia	5	5		0.061	0.901
Days in ICU	778	1713			
Events per 1000 days	6.427	2.919	0.356 (0.102–1.247)		
Urinary infection	8	1		0.187	0.867
Days with urinary catheter	1320	2097			
Events per 1000 days	6.061	0.477	0.075 (0.009–0.64)		

(†) Adjusted by year; (‡) Likelihood ratio test. SDD: selective digestive decontamination; BIC: Bayesian Information Criterion; CRB: catheter-related bacteremia; ICU: intensive care unit; MDRB: multidrug-resistant bacteria.

Figure 1 represents the evolution of the incident density ratio according to SDD regime over the three years under study. No infection type showed a statistically significant trend in incidence densities over the follow-up period. SDD usage was associated with a reduction in risk for all types of infections except for CRB.

Table 3 summarizes the patients' characteristics according to their CRRT infection groups. This table also shows that 45 patients undergoing CRRT had infections, which corresponded to 32.1% of the sample. In total, 14 (31.1%) of these patients received SDD, while the remaining 31 patients (68.8%) did not. Of the 81 patients in the SDD group, only 14 were diagnosed with an infection related to CRRT, which corresponded to 17.2% of the group and 10% of the overall sample. In the non-SDD group, the remaining 31 patients (out of 59) had CRRT-linked infections, which corresponded to 52.5% of the group and 22.1% of the overall sample.

Table 3. Patient characteristics by CRRT infection.

	CRRT Infection			p-Value
	Overall N = 140	No N = 95	Yes N = 45	
Age (years)	61.4 ± 14.7	61.6 ± 15.3	60.8 ± 13.6	0.764
Sex (female), n (%)	45 (32.1)	32 (33.7)	13 (28.9)	0.57
BMI (kg/m ²), mean ± SD	29.0 ± 5.9	28.8 ± 5.9	29.2 ± 5.9	0.75
APACHE II	21.0 ± 6.6	21.6 ± 6.4	19.7 ± 6.9	0.114
SOFA	8.1 ± 3.1	8.2 ± 3.2	7.8 ± 3.0	0.416
Charlson Comorbidity Index	4.8 ± 3.0	4.5 ± 3.1	5.5 ± 2.6	0.084
SDD, n (%)	81 (57.9)	67 (70.5)	14 (31.1)	<0.001
Death, n (%)				0.228
No	66 (47.1)	49 (51.6)	17 (37.8)	
ICU	66 (47.1)	42 (44.2)	24 (53.3)	
Hospital	8 (5.7)	4 (4.2)	4 (8.9)	
ICU stay, median (IQR)	21 (10; 39.2)	17 (9; 32.5)	31 (17; 50)	0.002
MV days, median (IQR)	17 (7.5; 32)	13.5 (5; 28.8)	24 (17; 40)	0.002
COVID-19, n (%)	21 (15.0)	13 (13.7)	8 (17.8)	0.526
Cardiac failure, n (%)	40 (28.6)	26 (27.4)	14 (31.1)	0.647
Chronic renal failure, n (%)	41 (29.3)	30 (31.6)	11 (24.4)	0.386

Table 3. Cont.

	CRRT Infection			p-Value
	Overall N = 140	No N = 95	Yes N = 45	
COPD, n (%)	19 (13.6)	8 (8.4)	11 (24.4)	0.01
Peripheral vascular disease, n (%)	63 (45.0)	36 (37.9)	27 (60.0)	0.014
Diabetes, n (%)	62 (44.3)	40 (42.1)	22 (48.9)	0.45
Dyslipidemia, n (%)	80 (57.1)	51 (53.7)	29 (64.4)	0.23
Hypertension, n (%)	98 (70.0)	63 (66.3)	35 (77.8)	0.167
ACEIs, n (%)	39 (27.9)	21 (22.1)	18 (40.0)	0.027
ARA II, n (%)	31 (22.1)	24 (25.3)	7 (15.6)	0.196
Immunosuppressants, n (%)	13 (9.3)	8 (8.4)	5 (11.1)	0.756
Diuretics, n (%)	46 (32.9)	32 (33.7)	14 (31.1)	0.762
Metformin, n (%)	28 (20.0)	17 (17.9)	11 (24.4)	0.366
ATBs in previous 30 d, n (%)	41 (29.3)	27 (28.4)	14 (31.1)	0.744
Surgery in previous 30 d, n (%)	25 (17.9)	21 (22.1)	4 (8.9)	0.057
Previous ICU admission, n (%)	24 (17.1)	17 (17.9)	7 (15.6)	0.732
Corticosteroids, n (%)	18 (12.9)	12 (12.6)	6 (13.3)	0.908
Hospital admission in previous 30 d, n (%)	76 (54.3)	52 (54.7)	24 (53.3)	0.876
ICU admission diagnosis, n (%)				
Cardiac surgery	33 (23.6)	27 (28.4)	6 (13.3)	0.049
Coronary artery disease	18 (12.9)	14 (14.7)	4 (8.9)	0.334
Cardiac arrest	13 (9.3)	10 (10.5)	3 (6.7)	0.549
Acute respiratory failure	61 (43.6)	38 (40.0)	23 (51.1)	0.216
Digestive	12 (8.6)	8 (8.4)	4 (8.9)	1
Shock, n (%)	59 (42.1)	39 (41.0)	20 (44.4)	0.704
Cardiogenic	32 (22.9)	23 (24.2)	9 (20.0)	0.58
Obstructive	3 (2.1)	3 (3.2)	0	0.551
Hemorrhagic	11 (7.9)	9 (9.5)	2 (4.4)	0.503
Others	15 (10.7)	5 (5.3)	10 (22.2)	0.006
MOF, n (%)	54 (38.6)	34 (35.8)	20 (44.4)	0.326
Previous ICU admission for RF, n (%)	106 (76.8)	69 (74.2)	37 (82.2)	0.295
RF during ICU stay, n (%)	34 (24.6)	25 (26.9)	9 (20.0)	0.379
Acute renal failure, n (%)	102 (73.9)	68 (73.1)	34 (75.6)	0.76
Oliguric RF, n (%)	129 (93.5)	87 (93.5)	42 (93.3)	1
Renal failure recovery, n (%)	29 (21.0)	21 (22.6)	8 (17.8)	0.516
Iodine contrast, n (%)	114 (81.4)	70 (73.7)	44 (97.8)	<0.001
ICU neutropenia, n (%)	10 (7.1)	6 (6.3)	4 (8.9)	0.727
ICU surgery, n (%)	35 (25.0)	20 (21.1)	15 (33.3)	0.117
ICU corticosteroids, n (%)	114 (81.4)	72 (75.8)	42 (93.3)	0.013
ARDS, n (%)	60 (42.9)	32 (33.7)	28 (62.2)	0.001
≥7 days of MV, n (%)	100 (71.4)	61 (64.2)	39 (86.7)	0.006
Parenteral nutrition, n (%)	13 (9.3)	6 (6.3)	7 (15.6)	0.116
≥5 days with CVC, n (%)	130 (92.9)	86 (90.5)	44 (97.8)	0.168
≥5 days with UC, n (%)	124 (88.6)	80 (84.2)	44 (97.8)	0.018
MRSA, n (%)	3 (2.1)	3 (3.2)	0	0.551
VR <i>enterococcus</i> , n (%)	0	0	0	1
MR <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , n (%)	16 (11.4)	8 (8.4)	8 (17.8)	0.104
ESBL Enterobacteriaceae, n (%)	36 (25.7)	20 (21.1)	16 (35.6)	0.067
Carbapenemase-producing GNB, n (%)	10 (7.1)	3 (3.2)	7 (15.6)	0.013
MDR GNB, n (%)	16 (11.4)	7 (7.4)	9 (20.0)	0.028

BMI: body mass index; SDD: selective digestive decontamination; COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease; ACEIs: Angiotensin-converting enzyme inhibitors; ARA II: Angiotensin II receptor antagonists; ATBs: antibiotics; D: days; ICU: intensive care unit; MOF: multiple organ failure; RF: renal failure; CRRT: continuous renal replacement therapy; ARDS: acute distress respiratory syndrome; MV: mechanical ventilation; CVC: central venous catheter; UC: urinary catheter; MRSA: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; VR: Vancomycin-resistant; MDR: multidrug-resistant; ESBL: extended-spectrum beta-lactamase; GNB: Gram-negative bacteria.

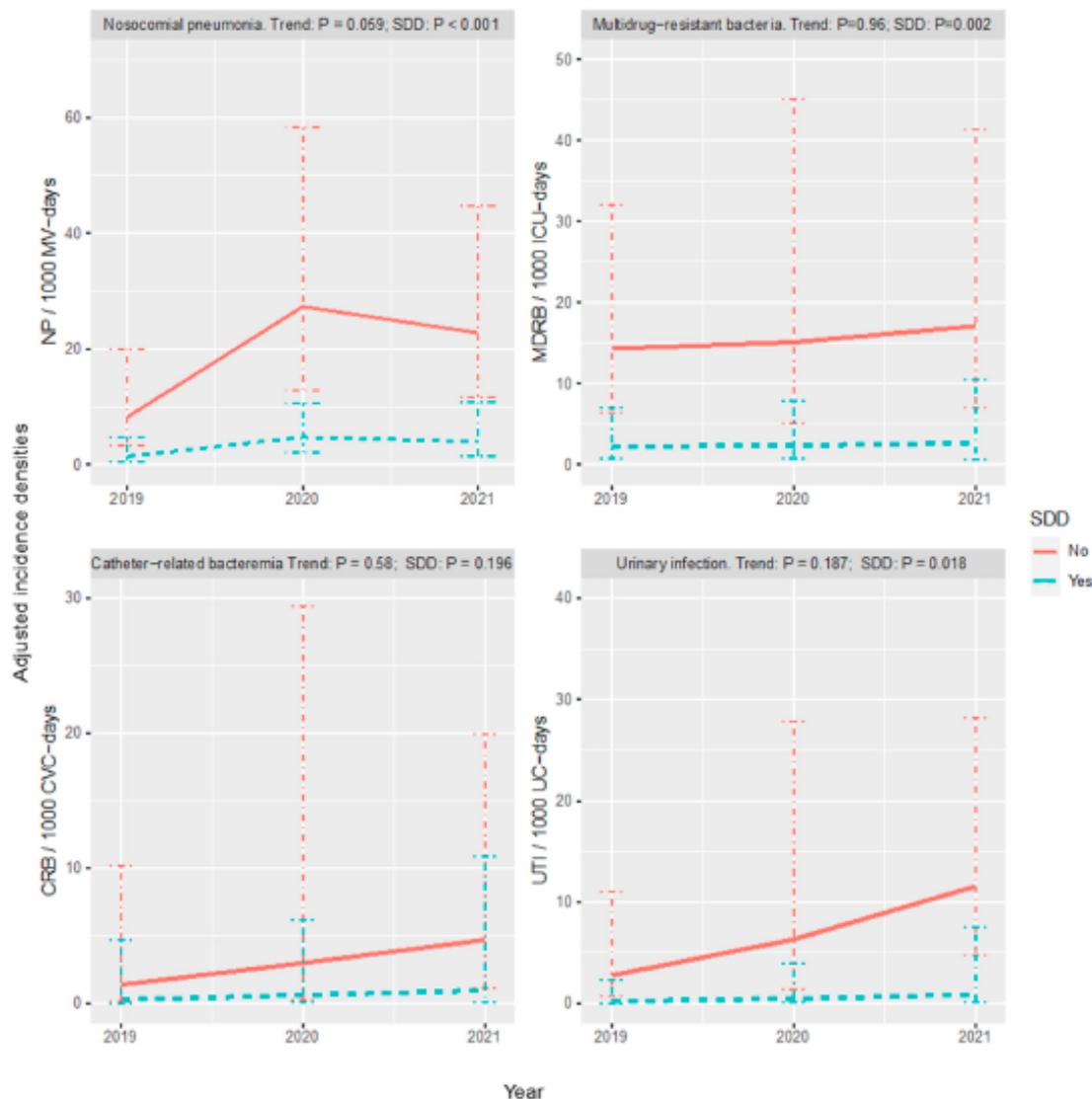


Figure 1. Evolution of incident density ratios according to SDD regime. Predictions of infection density incidences by year and SDD group, adjusted by Poisson models. Horizontal lines represent the 95% CI (confidence intervals). No infection type showed a statistically significant trend in incidence density over the follow-up period. SDD usage was associated with a reduction in risk for all types of infections except for CRB. NP: nosocomial pneumonia; MV: mechanical ventilation; MDRB: multidrug-resistant bacteria; CRB: catheter-related bacteremia; CVC: central venous catheter; UTI: urinary tract infection; SDD: selective digestive decontamination.

A multivariate logistic regression analysis of the CRRT infections is shown in Table 4. According to the Bayesian Information Criteria (BIC), the factors independently and statistically significantly associated with the outcome were the SDD regimen (OR = 0.10; 95% CI = 0.04; 0.26), peripheral vascular disease (OR = 3.17; 95% CI = 1.33; 7.56), and mechanical ventilation for at least seven days (OR = 7.91; 95% CI = 2.54; 24.66).

Table 4. Multivariate logistic regression of CRRT infections.

	<i>p</i> -Value (†)	BIC (‡)	Odds Ratio (95% CI)
SDD	<0.001	176.5	0.10 (0.04; 0.26)
Peripheral vascular disease	0.007	155.5	3.17 (1.33; 7.56)
≥7 days of MV	<0.001	164.3	7.91 (2.54; 24.66)

BIC: Bayesian Information Criteria; SDD: selective digestive decontamination; MV: mechanical ventilation. †: likelihood ratio test. ‡: The BIC if this factor is removed. The BIC is a measure of a lack of fit. For the full model, BIC = 153.2. Note that if any of the factors are removed, the BIC value is increased, worsening the fit.

Figure 2 displays a boxplot of the adjusted probability of nosocomial infection given by the logistic model according to the presence or absence of nosocomial infection. Thus, as shown in the figure, for 75% of patients without infection, the model assigns them a probability of infection of less than 31.5%, whereas only 25% of those with infection are assigned a probability of infection of less than 31.5%.

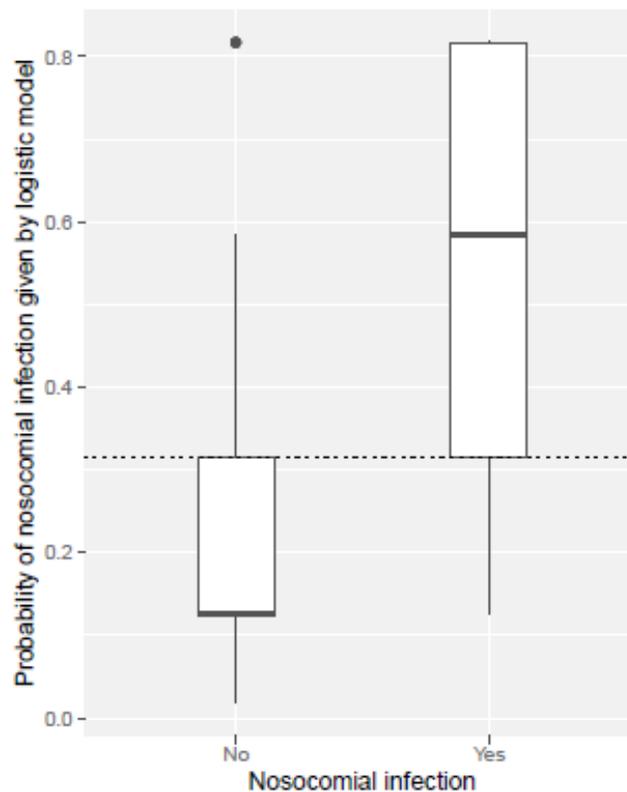


Figure 2. Boxplot of the adjusted probability of nosocomial infection according to the presence/absence of nosocomial infection. Note that, for the probability of infection, 0.315 is the 75th percentile among patients without infection and the 25th percentile among patients with infection.

Figure 3 displays survival curves corresponding to the time from the start of CRRT to the incidence of infection, estimated by the Kaplan–Meier method and compared using the logrank test.

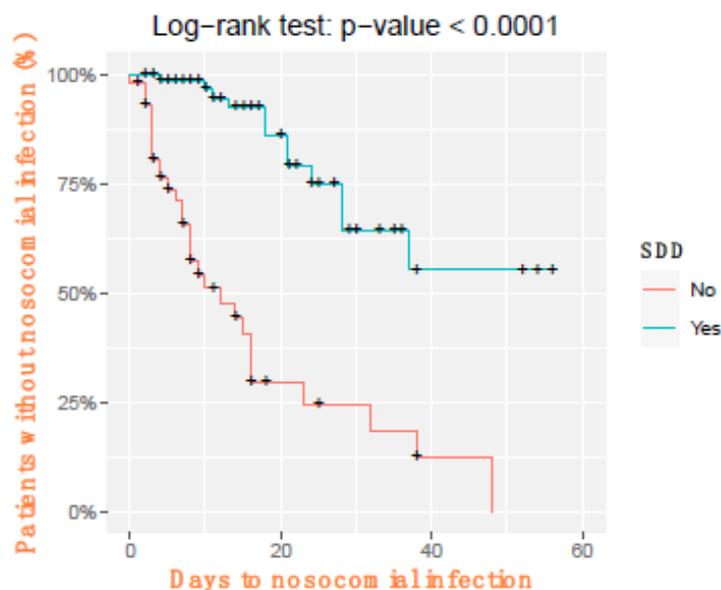


Figure 3. Survival time to nosocomial infection by SSD group. Survival curves corresponding to the time from the start of CRRT to the incidence of infection were estimated by the Kaplan–Meier method and compared using the logrank test.

3. Discussion

In our study, we compared the incidences of ICU-acquired infections in two RRT cohorts at two tertiary hospitals in Spain, where the patients were exposed or not exposed to SDD. We demonstrated that SDD statistically significantly reduced RRT-associated nosocomial infections (OR: 0.10, 95% CI: (0.04–0.26)) and the MDRB incidence density ratio per one thousand days in the ICU (IDR: 0.156 (0.048–0.5)). In addition, seven or more days of mechanical ventilation (OR: 7.91, 95% CI: (2.54–24.66)) and peripheral vascular disease (OR: 3.17, 95% CI: (1.33–7.56)) were significantly associated with increases in nosocomial infections.

SDD has been shown to prevent serious infections [23,25] and may reduce mortality [26,27] in ICU patients. However, the use of this prophylactic tool is still controversial, particularly in ICUs with relatively high prevalences of MDR microorganisms [28,29], because it may contribute to or increase antimicrobial resistance [30]. In a previous study, we demonstrated that the long-term use of SDD was effective in reducing the rates of ventilator-associated pneumonia (VAP), secondary bloodstream infections, and antibiotic consumption while decreasing colistin-, tobramycin-, and antibiotic-resistant colonization rates in an ICU that applied SDD [13].

A recent meta-analysis published in *JAMA* in 2022 concluded that SDD decreases the risk of ventilator-associated pneumonia and in-hospital mortality [24]. These studies focused on general critically ill patients, and there are scarce references in the literature studying ICU subgroups, including patients with AKI requiring renal replacement therapy. Our results show that SDD protects against RRT-related nosocomial infections. More specifically, we observed in our study that, in an ICU environment where SDD was applied, the incidence density ratios of major nosocomial infections, such as ventilator-associated pneumonia, significantly decreased per one thousand days of mechanical ventilation (IDR: 0.17 (0.06–0.44)), highlighting the importance of adding SDD as a prophylactic treatment for nosocomial infections in patients with AKI on RRT.

We also sought to assess differences in the incidence of ICU-acquired secondary and MDR infections in critically ill RRT patients that were routinely placed in well-established ICUs in Spanish national infection control programs, according to the use of SDD. In our study, we found that SDD significantly decreased the incidence density ratio of infections caused by MDRB, which decreased from 15.42 to 2.33 per one thousand days in the ICU (IDR: 0.156 (0.048–0.5)). We acknowledge that there are many studies and guidelines that have highlighted RRT as a risk factor for nosocomial infections [4,5,31]. Moreover, the American IDSA guidelines even consider it a predisposing factor for the development of MDRB infections [5]. Regarding this, our results show the protective value of applying SDD to these patients that underwent RRT, as we previously showed in our setting with a mixed ICU population [13].

Our study also showed that SDD protected against the development of urinary tract infections in patients undergoing RRT in the ICU. In fact, it significantly decreased the urinary infection incidence density ratio per one thousand days with a urinary catheter (IDR: 0.075 (0.009–0.64)). There is controversy in the medical literature concerning the effects of SDD in reducing this incidence. Some authors have suggested that there may be translocation due to the proximity of the rectum and bladder, which may favor infection [32]. In this scenario, SDD could have a role in the prevention of urinary tract infections. On the other hand, other studies propose that the decrease in urinary tract infections is due to the entry of the prophylactic antibiotics of SDD into the bloodstream from the gastrointestinal tract, which could also favor the toxicity of these drugs [14–16]. We measured the plasma trough levels of tobramycin, gentamicin, and vancomycin in 52 patients in the SDD group, and we did not detect the presence of these drugs. Therefore, this favors translocation due to proximity as the pathogenesis of urinary infections, and in this setting SDD may influence the reduction in urinary tract infections. Our preliminary data also show that the SDD doses used were safe and did not produce secondary pharmacological toxicity.

Another finding of our study was decreases in bacteremia (both catheter-related and secondary to undetermined sources). For catheter-related bacteremia (CRB), we observed that the incidence density ratio non-significantly decreased from 2.65 to 0.57 per one thousand days with a catheter (IDR: 0.2 (0.019–2.254)). Concerning secondary bacteremia, it was observed that the rate decreased non-significantly from 6.42 to 2.18 per one thousand days in the ICU (IDR: 0.35 (0.102–1.247)). Several other studies in the literature have demonstrated an association between bacteremia and the gastrointestinal tract, either by direct translocation or the fecal contamination of surrounding catheters [31,33]. Falcone et al. demonstrated an increased risk of bloodstream infections from intestinal colonization by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases, specifically New Delhi metallo- β -lactamase (NDM) [34]. Therefore, in this scenario, SDD could contribute to decreases in colonization and bloodstream infections, as demonstrated by a Dutch group in 2011 [35].

The results obtained support the routine use of SDD as a prophylactic tool for nosocomial infection in ICU patients with renal failure and CRRT to improve infection control. Currently, more and more relevant guidelines and studies favor the implementation of SDD performed according to the original protocol, as carried out in early trials, as a recommended practice in ICUs. Otherwise, it simply will not work [36–41].

The main limitation of this study was its observational nature, as it was not a randomized clinical trial. It also had a small sample size, which may make it difficult to generalize the results. In addition, although the study compared two different patient groups and was performed in two nearby University Hospital ICUs on the same island that followed the same national ZERO infection control protocols [42] and that had previously worked together on a SDD study [43], there may be differences in clinical practice that may influence the study results.

In this study, 74 out of 140 patients died (52.85%), but we found no differences between the SDD and non-SDD cohorts in the hospitals or ICUs ($p = 0.175$). This was probably due to the small sample size, since there are studies in the literature showing that SDD reduces in-hospital mortality, such as a meta-analysis published in 2022 [24].

4. Materials and Methods

4.1. Study Design and Patients

An observational, multicenter, prospective cohort study was conducted at two tertiary acute care hospitals in Las Palmas de Gran Canaria, Canary Islands, Spain. This study included one hundred and forty consecutive critically ill patients, admitted to both ICUs between 1 January 2019 and 31 December 2021, who received CRRT for more than 48 h. They were grouped into two cohorts based on whether they received an SDD regimen. Patients recruited from one of the participating hospitals were included in the SDD cohort, and patients from the other hospital were included in the non-SDD cohort.

The inclusion criteria were as follows:

1. Age of >18 years.
2. Required RRT.
3. RRT duration of >48 h.

The exclusion criteria were as follows:

1. Sepsis or septic shock at ICU admission.
2. Duration of RRT of \leq 48 h.

4.2. Study Variables

4.2.1. Patients' General Characteristics

The following characteristics were evaluated:

1. Age and sex.
2. Body mass index (BMI), in kg/m².
3. Severity scales: Apache II score [44] and SOFA score [45].
4. Comorbidity scale: Charlson Comorbidity Index [46].
5. Patient comorbidities: COVID-19, heart failure, chronic renal failure, COPD, peripheral vascular disease, diabetes, dyslipidemia, and hypertension.
6. History of medications prescribed/used: Angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs), Angiotensin II receptor antagonists (ARA IIs), immunosuppressants, diuretics, metformin, and corticosteroids. We also recorded whether the patient had consumed antibiotics, undergone surgery, or been admitted to hospital in the previous 30 days, and we assessed whether the patient had a previous admission to an ICU.

4.2.2. Other Variables

The following variables were evaluated:

1. Admission diagnosis: cardiac surgery, coronary artery disease, cardiac arrest, acute respiratory failure, and digestive pathology on admission to the ICU.
2. Shock on admission to the ICU and its type: cardiogenic, obstructive, hemorrhagic, and others.
3. Risk factors for nosocomial infections: neutropenia, surgery, corticosteroid use, acute respiratory distress syndrome (ARDS), \geq 7 days of mechanical ventilation, parenteral nutrition, \geq 5 days of central venous catheter use, and urinary catheter use. Renal failure variables: oliguric or non-oliguric renal failure and recovery.
4. Infections: The following nosocomial infections were diagnosed according to the ENVIN-HELICS criteria and recorded—nosocomial pneumonia, urinary tract infections, catheter-related bacteremia, and secondary bacteremia. The presence of the following infections caused by multidrug-resistant bacteria was recorded—methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), vancomycin-resistant (VR) Enterococci, multiresistant (MR) *Pseudomonas aeruginosa*, carbapenemase-producing GNB, MDR GNB, and extended-spectrum β -Lactamases (ESBL) Enterobacteriaceae.

4.3. SDD Protocol

A well-established full SDD regimen commonly used in clinical practice in Spain was applied [13]. To receive SDD, patients must meet one or more of the following criteria:

- Orotracheal intubation expected for more than 48 h;
- Decreased level of consciousness;
- Burns;
- Neutropenia and/or transplant;
- Previous colonization by an MDRB;
- Severe pancreatitis.

This regimen was administered 3 times daily in patients that were mechanically ventilated for more than 48 h, starting on the day of orotracheal intubation and continuing until the day of discharge from the ICU. This regimen consisted of three components [13]: (1) 1 g of an oral paste applied in the oral cavity, composed of 20 mg of 2% colistin, 30 mg of 3% tobramycin, and 20 mg of 2% nystatin; (2) 14 mL of a suspension containing 140 mg of 1% colistin, 180 mg of 2% tobramycin, and 453.6 mg of 3.2% nystatin, which was administered into the intestine through a nasogastric tube; and (3) cefotaxime, 1 g every 8 h (or levofloxacin, 500 mg every 24 h, in the case of an allergy), which was administered during the first 4 days of treatment with SSD. In patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), a solution consisting of 40 mg of 4% oropharyngeal paste and 700 mg of vancomycin in a digestive solution was added to the above-mentioned regimen [13].

4.4. Definitions and Study Procedure

At ICU admission, and once a week, we collected surveillance samples from the rectum, throat, and airway, if the patient was endotracheally intubated. When a nosocomial infection was suspected, blood, urine, catheters, and respiratory microbiological samples were obtained. We used the ENVIN-HELICS diagnosis criteria for nosocomial infections [4], which were mainly catheter-related infections, ventilator-associated pneumonia (VAP), and urinary infections.

The preventable risk factors for the study endpoints were those established by the Spanish National Zero Infection Control Programs for ICU infection control [38–41].

4.5. Statistical Analysis

Design

This was a prospective study that included one hundred and forty critically ill patients.

Statistical analysis

Categorical variables are expressed as frequencies and percentages and continuous ones as means with standard deviation (SD) when data followed a normal distribution, or as medians and interquartile ranges (IQR = 25th–75th percentile) when their distribution departed from normality. The percentages were compared, as appropriate, using the Chi-square test or the exact Fisher test, the means by the t-test, and the medians by the Wilcoxon test for independent data. To identify the factors that maintained an independent association with continuous renal replacement therapy infections, a multivariate logistic regression analysis was performed. The variables that showed significant association with the outcome in the univariate analysis ($p < 0.1$) were entered into the multivariate analysis. A selection of variables, based on the best subset regression and Bayesian Information Criterion (BIC), was then performed. The model was summarized as p -values (likelihood ratio test) and odds ratios, which were estimated by means of confidence intervals at 95% [47].

Incidences per 1000 days of exposure. Infection rates were determined for each of the cohorts, defined by SDD regimen (Yes/No) and study year (2019, 2020, 2021). The exposure times for each cohort were obtained as the sum of the exposure times for all patients belonging to the cohort. Thus, for each one of $k = 2 \times 3 = 6$ cohorts

described, their exposure days were obtained (mechanical ventilation, urinary catheter, central venous catheter, and ICU stay) and the incidences of the following infection types nosocomial pneumonia, urine infection, catheter-related bacteremia, secondary bacteremia, and multiresistant germs. Then, for each infection type, we assume, according to Dean and Lawless (1989), that the number of events in the k -th cohort is a random variable $N_k \sim \text{Poisson}(v_k \mu_k)$:

$$\ln(\mu_k) = \ln(\text{days}_k) + \alpha + \beta \text{SDD}_k + \gamma \cdot \text{Year}_k$$

Here, \ln denotes the natural logarithm, days_k the days of exposure of the entire cohort, $\text{SDD}_k = 1, 0$ (presence or not of SDD), Year_k denotes the year effect (2019 is taken as the reference and thus $\gamma_{2019} = 0$), and v_1 and v_6 are continuous positive-valued independent and identically distributed random variables of mean one and variance τ (overdispersion). The adjusted incidence density ratio (SDD versus no SDD) is obtained as $\exp(\beta)$. The model was estimated by the likelihood method and summarized by the incidence density ratio, which were estimated by means confidence intervals at 95%.

Survival time to CRRT infection by SDD group. Survival curves corresponding to the time from the start of CRRT to the incidence of infection were estimated by the Kaplan-Meier method and compared using the logrank test.

Statistical significance was set at $p < 0.05$. Data were analyzed using the R package, version 4.2.1 (R Development Core Team, 2022) [48].

5. Conclusions

In a multicenter, prospective, observational cohort study at two tertiary hospitals that compared the incidences of ICU-acquired infections, including MDRB, in two RRT cohorts where patients were exposed or not exposed to SDD, the SDD cohort had a statistically significantly reduced rate of RRT-associated nosocomial infections, showing that SDD may protect against RRT-related nosocomial infections. It was shown that the MDRB incidence density ratio significantly decreased per one thousand days in the ICU. The results obtained favor the use of SDD in ICU patients with renal failure undergoing CRRT as a tool for infection control.

Author Contributions: Conceptualization, J.L.V.A. and S.R.-S.; methodology, J.L.V.A., S.R.-S. and P.S.; formal analysis, P.S.; investigation, J.L.V.A., C.S.-R., S.R.-S., P.S., Y.R.P., M.V.L.-M., J.B.-L. and C.D.C.; resources, C.-R.H.-S. and S.R.-S.; data curation, P.S.; writing—original draft preparation, J.L.V.A., S.R.-S. and P.S.; writing—review and editing, J.L.V.A., C.S.-R., P.S., C.-R.H.-S. and S.R.-S.; supervision, J.L.V.A., S.R.-S., C.S.-R. and C.-R.H.-S. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: This study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and was approved by the Ethics Committee of Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín (protocol code: 2020-184-1, date of approval: 24 April 2020).

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in this study.

Data Availability Statement: Please contact the authors for data requests.

Acknowledgments: We would like to thank the ICU medical and nursing staff for their contributions to this study.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflicts of interest.

References

1. Rewa, O.G.; Villeneuve, P.-M.; Lachance, P.; Eurich, D.T.; Stelfox, H.T.; Gibney, R.T.N.; Hartling, L.; Featherstone, R.; Bagshaw, S.M. Quality indicators of continuous renal replacement therapy (CRRT) care in critically ill patients: A systematic review. *Intensive Care Med.* **2016**, *43*, 750–763. [CrossRef] [PubMed]
2. Ronco, C.; Ricci, Z.; De Backer, D.; Kellum, J.A.; Taccone, F.S.; Joannidis, M.; Pickkers, P.; Cantaluppi, V.; Turani, F.; Saudan, P.; et al. Renal replacement therapy in acute kidney injury: Controversy and consensus. *Crit. Care* **2015**, *19*, 1–11. [CrossRef]

3. Hoste, E.A.J.; Bagshaw, S.M.; Bellomo, R.; Cely, C.M.; Colman, R.; Cruz, D.N.; Edipidis, K.; Forni, L.G.; Gomersall, C.D.; Govil, D.; et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: The multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Med.* **2015**, *41*, 1411–1423. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC), Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas. Estudio Nacional de Vigilancia de la Infección Nosocomial (ENVIN): Manual de Definiciones y Términos. Available online: http://hws.vhebron.net/envin-helics/Help/Manual_2017.pdf (accessed on 15 June 2024).
5. Kalil, A.C.; Metersky, M.L.; Klompas, M.; Muscedere, J.; Sweeney, D.A.; Palmer, L.B.; Napolitano, L.M.; O'Grady, N.P.; Bartlett, J.G.; Carratala, J.; et al. Management of Adults with Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin. Infect. Dis.* **2016**, *63*, e61–e111. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
6. Bellomo, R.; Kellum, A.J.; Ronco, C. Acute kidney injury. *Lancet* **2012**, *380*, 756–766. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
7. Hoste, E.A.J.; Schurgers, M. Epidemiology of acute kidney injury: How big is the problem? *Crit. Care Med.* **2008**, *36*, S146–S151. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
8. Murugan, R.; Kellum, J.A. Acute kidney injury: What's the prognosis? *Nat. Rev. Nephrol.* **2011**, *7*, 209–217. [[CrossRef](#)]
9. Chawla, L.S.; Eggers, P.W.; Star, R.A.; Kimmel, P.L. Acute Kidney Injury and Chronic Kidney Disease as Interconnected Syndromes. *N. Engl. J. Med.* **2014**, *371*, 58–66. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
10. Slinin, Y.; Foley, R.N.; Collins, A.; Foley, R.N. Clinical epidemiology of pneumonia in hemodialysis patients: The USRDS waves 1, 3, and 4 study. *Kidney Int.* **2006**, *70*, 1135–1141. [[CrossRef](#)]
11. Hoste, E.A.J.; Blot, S.L.; Lameire, N.H.; Vanholder, R.C.; De Bacquer, D.; Colardyn, E.A. Effect of Nosocomial Bloodstream Infection on the Outcome of Critically Ill Patients with Acute Renal Failure Treated with Renal Replacement Therapy. *J. Am. Soc. Nephrol.* **2004**, *15*, 454–462. [[CrossRef](#)]
12. Magiorakos, A.-P.; Srinivasan, A.; Carey, R.B.; Carmeli, Y.; Falagas, M.E.; Giske, C.G.; Harbarth, S.; Hindler, J.E.; Kahlmeter, G.; Olsson-Liljequist, B.; et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: An international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin. Microbiol. Infect.* **2012**, *18*, 268–281. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
13. Sánchez-Ramírez, C.; Hípola-Escalada, S.; Cabre-ra-Santana, M.; Hernández-Viera, M.A.; Caibe-Balcázar, L.; Saavedra, P.; Artiles-Campelo, F.; Sangil-Monroy, N.; Lübke-Vázquez, C.F.; Ruiz-Santana, S. Long-term use of selective digestive decontamination in an ICU highly endemic for bacterial resistance. *Crit. Care* **2018**, *22*, 141. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. Möhlmann, J.E.; Van Luin, M.; Mascini, E.M.; Van Leeuwen, H.J.; De Maat, M.R. Monitoring of tobramycin serum concentrations in selected critically ill patients receiving selective decontamination of the digestive tract: A retrospective evaluation. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **2019**, *75*, 831–836. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
15. Ramnarain, D.; De Lange, D.W.; Meulenbelt, J. Acute renal failure due to tobramycin intoxication during selective digestive tract decontamination. *Intensive Care Med.* **2011**, *37*, 1386–1387. [[CrossRef](#)]
16. Mol, M.; Van Kan, H.J.M.; Schultz, M.J.; De Jonge, E. Systemic tobramycin concentrations during selective decontamination of the digestive tract in intensive care unit patients on continuous venovenous hemofiltration. *Intensive Care Med.* **2008**, *34*, 903–906. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
17. Silvestri, L.; Van Saene, H.K.F.; Milanese, M.; Gregori, D. Impact of selective decontamination of the digestive tract on fungal carriage and infection: Systematic review of randomized controlled trials. *Intensive Care Med.* **2005**, *31*, 898–910. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
18. Silvestri, L.; Van Saene, H.K.; Weir, I.; Gullo, A. Survival benefit of the full selective digestive decontamination regimen. *J. Crit. Care* **2009**, *24*, 474.e7–474.e14. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
19. de Smet, A.M.G.; Kluytmans, J.A.; Blok, H.E.; Mascini, E.M.; Benus, R.F.; Bernards, A.T.; Kuijper, E.J.; Hall, M.A.L.-V.; Jansz, A.R.; de Jongh, B.M.; et al. Selective digestive tract decontamination and selective oropharyngeal decontamination and antibiotic resistance in patients in intensive-care units: An open-label, clustered group-randomised, crossover study. *Lancet Infect. Dis.* **2011**, *11*, 372–380. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
20. Reizine, F.; Massart, N.; Jousselein, V.; Machut, A.; Vacheron, C.-H.; Savey, A.; Friggeri, A.; Lepape, A.; Alfandari, S.; Allaire, A.; et al. Association between selective digestive decontamination and decreased rate of acquired candidemia in mechanically ventilated ICU patients: A multicenter nationwide study. *Crit. Care* **2023**, *27*, 494. [[CrossRef](#)]
21. Rodríguez-Gascón, A.; Lloréns-Villar, Y.; Solerís, M.; Barrasa, H.; Canut-Blasco, A. Does selective digestive decontamination (SDD) increase antibiotic resistance? Long-term comparison of two intensive care units (with and without SDD) of the same tertiary hospital. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* **2024**, *43*, 885–893. [[CrossRef](#)]
22. The SuDDICU Investigators for the Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group; Boschert, C.; Broadfield, E.; Chimunda, T.; Fletcher, J.; Knott, C.; Porwal, S.; Smith, J.; Bhonagiri, D.; Leijten, M.; et al. Effect of Selective Decontamination of the Digestive Tract on Hospital Mortality in Critically Ill Patients Receiving Mechanical Ventilation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* **2022**, *328*, 1911. [[CrossRef](#)]
23. Tejerina-Álvarez, E.E.; de la Cal López, M. Selective decontamination of the digestive tract: Concept and application. *Med. Intensive (Engl. Ed.)* **2023**, *47*, 603–615. [[CrossRef](#)]
24. Hammond, N.E.; Myburgh, J.; Seppelt, I.; Garside, T.; Vlok, R.; Mahendran, S.; Adigbli, D.; Finfer, S.; Gao, Y.; Goodman, F.; et al. Association Between Selective Decontamination of the Digestive Tract and In-Hospital Mortality in Intensive Care Unit Patients Receiving Mechanical Ventilation: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* **2022**, *328*, 1922–1934. [[CrossRef](#)]

25. Oostdijk, E.A.N.; De Smet, A.M.G.A.; Kesecioglu, J.; Bonten, M.J.M.; on behalf of the Dutch SOD-SDD Trialists Group. Decontamination of cephalosporin-resistant Enterobacteriaceae during selective digestive tract decontamination in intensive care units. *J. Antimicrob. Chemother.* **2012**, *67*, 2250–2253. [CrossRef] [PubMed]
26. Silvestri, L.; Van Saene, H.; Milanese, M.; Gregori, D.; Gullo, A. Selective decontamination of the digestive tract reduces bacterial bloodstream infection and mortality in critically ill patients. Systematic review of randomized, controlled trials. *J. Hosp. Infect.* **2007**, *65*, 187–203. [CrossRef] [PubMed]
27. D'Amico, R.; Pifferi, S.; Torri, V.; Brazzi, L.; Parmelli, E.; Liberati, A. Antibiotic prophylaxis to reduce respiratory tract infections and mortality in adults receiving intensive care. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2009**, *2009*, CD000022. [CrossRef] [PubMed]
28. Brun-Buisson, C.; Legrand, P.; Rauss, A.; Richard, C.; Montravers, F.; Besbes, M.; Meakins, J.L.; Soussy, C.J.; Lemaire, F. Intestinal Decontamination for Control of Nosocomial Multiresistant Gram-Negative Bacilli. *Ann. Intern. Med.* **1989**, *110*, 873–881. [CrossRef] [PubMed]
29. Lübbert, C.; Fauchoux, S.; Becker-Rux, D.; Laudi, S.; Dürrbeck, A.; Busch, T.; Gastmeier, P.; Eckmanns, T.; Rodloff, A.C.; Kaisers, U.X. Rapid emergence of secondary resistance to gentamicin and colistin following selective digestive decontamination in patients with KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae*: A single-centre experience. *Int. J. Antimicrob. Agents* **2013**, *42*, 565–570. [CrossRef] [PubMed]
30. Halaby, T.; al Naiemi, N.; Kluytmans, J.; Van Der Palen, J.; Vandenbroucke-Grauls, C.M.J.E. Emergence of Colistin Resistance in Enterobacteriaceae after the Introduction of Selective Digestive Tract Decontamination in an Intensive Care Unit. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2013**, *57*, 3224–3229. [CrossRef]
31. Yang, L.; Li, M.; Gu, S.; Feng, Y.; Huang, X.; Zhang, Y.; Tian, Y.; Wu, X.; Zhan, Q.; Huang, L. Risk factors for bloodstream infection (BSI) in patients with severe acute respiratory distress syndrome (ARDS) supported by veno-venous extracorporeal membrane oxygenation (VV-ECMO). *BMC Pulm. Med.* **2022**, *22*, 370. [CrossRef]
32. Meštrović, T.; Matijašić, M.; Perić, M.; Paljetak, H.; Banešić, A.; Verbanac, D. The Role of Gut, Vaginal, and Urinary Microbiome in Urinary Tract Infections: From Bench to Bedside. *Diagnostics* **2020**, *11*, 7. [CrossRef] [PubMed]
33. Hohmann, F.B.; Chaves, R.C.d.F.; Olivato, G.B.; De Souza, G.M.; Galindo, V.B.; Jr, M.S.; Martino, M.D.V.; De Menezes, F.G.; Corrêa, T.D. Characteristics, risk factors, and outcomes of bloodstream *Candida* infections in the intensive care unit: A retrospective cohort study. *J. Int. Med Res.* **2023**, *51*, 030006052211311. [CrossRef] [PubMed]
34. Falcone, M.; Tiseo, G.; Galfo, V.; Giordano, C.; Leonildi, A.; Marciano, E.; De Simone, P.; Biancofiore, G.; Boggi, U.; Barnini, S.; et al. Bloodstream infections in patients with rectal colonization by *Klebsiella pneumoniae* producing different type of carbapenemases: A prospective, cohort study (CHIMERA study). *Clin. Microbiol. Infect.* **2022**, *28*, 298.e1–298.e7. [CrossRef] [PubMed]
35. Oostdijk, E.A.N.; de Smet, A.M.G.A.; Kesecioglu, J.; Bonten, M.J.M. The role of intestinal colonization with Gram-negative bacteria as a source for intensive care unit-acquired bacteremia*. *Crit. Care Med.* **2011**, *39*, 961–966. [CrossRef] [PubMed]
36. Bonten, M. Selective Decontamination of the Digestive Tract: An Answer at Last? *JAMA* **2022**, *328*, 2310–2311. [CrossRef]
37. Schouten, J.; Van Mol, M.; De Waele, J.J. Selective digestive tract decontamination implementation. *Intensive Care Med.* **2024**, *27*, 1–4. [CrossRef]
38. Proyecto Bacteriemia Zero. Seguridad del Paciente-Proyecto Bacteriemia Zero (sanidad.gob.es). Available online: <https://seguridaddelpaciente.sanidad.gob.es/proyectos/financiacionEstudios/colaboracionSSCC/semicyuc/bacteriemiaZero.htm> (accessed on 8 July 2024).
39. Proyecto Resistencia Zero. Seguridad del Paciente-Proyecto Resistencia Zero (sanidad.gob.es). Available online: <https://seguridaddelpaciente.sanidad.gob.es/practicasSeguras/seguridadPacienteCritico/resistenciaZero.htm> (accessed on 8 July 2024).
40. Proyecto Neumonía Zero. Seguridad del Paciente-Proyecto Neumonía Zero. *Prevención de la Neumonía Asociada a Ventilación Mecánica (sanidad.gob.es)*. Available online: <https://seguridaddelpaciente.sanidad.gob.es/proyectos/financiacionEstudios/colaboracionSSCC/semicyuc/neumoniaZero.htm> (accessed on 8 July 2024).
41. Proyecto ITU-Zero. Seguridad del Paciente-Proyecto ITU-Zero (sanidad.gob.es). Available online: <https://seguridaddelpaciente.sanidad.gob.es/practicasSeguras/seguridadPacienteCritico/ituZero.htm> (accessed on 8 July 2024).
42. Álvarez-Lerma, F.; Palomar-Martínez, M.; Sánchez-García, M.; Martínez-Alonso, M.; Álvarez-Rodríguez, J.; Lorente, L.; Arias-Rivera, S.; García, R.; Gordo, E.; Anón, J.M.; et al. Prevention of Ventilator-Associated Pneumonia: The Multimodal Approach of the Spanish ICU “Pneumonia Zero” Program. *Crit. Care Med.* **2018**, *46*, 181–188. [CrossRef] [PubMed]
43. Ruiz-Santana, S.; Mora-Quintero, M.-L.; Saavedra, P.; Montiel-González, R.; Sánchez-Ramírez, C.; Pérez-Acosta, G.; Martín-Velasco, M.; Rodríguez-Mata, C.; Lorenzo-García, J.-M.; Parrilla-Toribio, D.; et al. COVID-19 Secondary Infections in ICU Patients and Prevention Control Measures: A Preliminary Prospective Multicenter Study. *Antibiotics* **2022**, *11*, 1016. [CrossRef] [PubMed]
44. Knaus, W.A.; Draper, E.A.; Wagner, D.P.; Zimmerman, J.E. APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit. Care Med.* **1985**, *13*, 818–829. [CrossRef]
45. Vincent, J.L.; Moreno, R.; Takala, J.; Willatts, S.; De Mendonça, A.; Bruining, H.; Reinhart, C.K.; Suter, P.M.; Thijs, L.G. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure: On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine (see contributors to the project in the appendix). *Intensive Care Med.* **1996**, *22*, 707–710. [CrossRef]
46. Charlson, M.E.; Carrozzino, D.; Guidi, J.; Patierno, C. Charlson Comorbidity Index: A Critical Review of Clinimetric Properties. *Psychother. Psychosom.* **2022**, *91*, 8–35. [CrossRef]

-
47. Dean, C.; Lawless, J.F. Tests for Detecting Overdispersion in Poisson Regression Models. *J. Am. Stat. Assoc.* **1989**, *84*, 467–472. [[CrossRef](#)]
 48. R Core Team. *R: A Language and Environment for Statistical Computing*; R Foundation for Statistical Computing: Vienna, Austria, 2022; ISBN 3-900051-07-0. Available online: <http://www.R-project.org/> (accessed on 23 November 2023).

Disclaimer/Publisher’s Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

