



DEPARTAMENTO DE CIENCIAS MÉDICAS Y QUIRÚRGICAS
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD. ULPGC



Tesis Doctoral

Impacto de la aplicación de Descontaminación Digestiva Selectiva en una Unidad de Medicina Intensiva de un Hospital Terciario y Universitario durante un año.

Catalina Sánchez Ramírez

Las Palmas de Gran Canaria. 2015



UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS
DE GRAN CANARIA

Departamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas

Anexo I

**D. JUAN RAMÓN HERNÁNDEZ HERNÁNDEZ, SECRETARIO
DEL DEPARTAMENTO DE CIENCIAS MÉDICAS Y
QUIRÚRGICAS DE LA UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS DE
GRAN CANARIA,**

CERTIFICA,

Que el Consejo Ordinario de Departamento de Doctores en su sesión de fecha 4 de febrero de 2015, tomó el acuerdo de dar el consentimiento para su tramitación, a la tesis doctoral titulada "Impacto de la aplicación de descontaminación digestiva selectiva en una unidad de medicina intensiva de un hospital terciario y universitario durante un año", presentada por el/la doctorando/a, Don/Doña: Catalina Sánchez Ramírez y dirigida por los doctores, Don Sergio Ruiz Santana, Doña Carmen Rosa Hernández Socorro.

Y para que así conste, y a efectos de lo previsto en el Artº 73.2 del Reglamento de Estudios de Doctorado de esta Universidad, firmo la presente en Las Palmas de Gran Canaria, a cinco de febrero de dos mil quince.



UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS DE GRAN CANARIA

Departamento/Instituto/Facultad: Ciencias Clínicas y quirúrgicas, Facultad de Ciencias de la Salud.

Programa de doctorado: Avances en Medicina Interna.

Título de la Tesis

IMPACTO DE LA APLICACIÓN DE DESCONTAMINACIÓN DIGESTIVA SELECTIVA EN UNA UNIDAD DE MEDICINA INTENSIVA DE UN HOSPITAL TERCIARIO Y UNIVERSITARIO DURANTE UN AÑO

Tesis Doctoral presentada por D^a. Catalina Sánchez Ramírez con DNI: 52852267S, FEA de Medicina Intensiva del Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín.

Dirigida por el Dr. D. Sergio Ruiz Santana, Catedrático de Medicina del Universidad de Las Palmas de Gran Canaria, con DNI 42756700E.

Codirigida por el Dra. D^a. Carmen Rosa Hernández Socorro, Profesora Asociada de Radiología y Medicina Física de la Universidad de Las Palmas de Gran Canaria, con DNI 42763179S.

El Director

La Codirectora

La Doctoranda



Las Palmas de Gran Canaria, a 24 de febrero de 2015.

AGRADECIMIENTOS

AGRADECIMIENTOS

Esta tesis doctoral, realizada en la Unidad de Medicina Intensiva del Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín, se ha podido realizar gracias a la colaboración de un amplio número de personas. Por ello no puedo sino comenzar expresando mi más sincero y profundo agradecimiento:

Al Dr. Sergio Ruiz Santana, Jefe de Servicio de la UMI y principal defensor de la implantación de la Descontaminación Digestiva Selectiva, a pesar de las dificultades, quien delegó en mi la responsabilidad del control y seguimiento de este procedimiento. También Director de mi tesis dándome el apoyo y cariño inestimable, constante, para la realización de la Tesis en todas sus fases, tanto en la aplicación, revisión, como en la edición del manuscrito.

A la Dra. Carmen Rosa Hernández Socorro Codirectora de esta Tesis por su valiosa ayuda, cariño, rigurosidad, apoyo y dedicación al proyecto.

Al Dr. Pedro Saavedra Santana que realizó el análisis estadístico, por su constante e inestimable colaboración, la participación en un análisis exhaustivo y riguroso de los datos, y por su dedicación y cariño.

A todo el personal de UMI, administrativas, celadores, auxiliares, enfermeros y médicos adjuntos y residentes, por su inestimable colaboración. En especial a mis compañeras .Dra. Silvia Hípola Escalada, Dra. Miriam Cabrera Santana, Dra. M^a. Adela Hernández Viera y la Dra. Liliana Caipe Balcázar, que han participado en la recogida de los datos y en el control y seguimiento. También a otros compañeros que lo hicieron también por un corto espacio de tiempo: Dr. José Luis Romero Luján. Dr. Vicente Peña Morant y Dr. Juan José Díaz Díaz.

Y destacar la participación y ayuda inestimable del equipo de supervisores, en especial a D. Carlos Ramírez Martín que ha liderado este proyecto conmigo.

Al Servicio de Farmacia, al Jefe de Servicio Rafael Molero Gómez y en especial a Nayra Sangil Monroy y Victoria Morales León, por su ayuda en la puesta en marcha, participación, cariño y dedicación, así como su aportación de datos relevantes para esta Tesis.

Al Servicio de Microbiología y concretamente al Jefe de Sección Bernardo Lafarga Capuz, por su colaboración en la puesta en marcha, y a la actual Jefe de Sección la Dra. Ana Bordes Benitez, por continuar dicho trabajo.

A mis padres, Pedro e Isabel, ya ausentes, a los que dedico de forma especial esta Tesis, ya que siempre creyeron en mí, me dieron mucho cariño trabajaron duramente y me apoyaron sin condiciones.

A mi familia mis hermanos, Felo y Manolo, mi cuñada Expedi, mis sobrinos Mabel, Expedito, Pedro, Paola, Miriam, Lucia e Isabel, siempre a mi lado y creyendo en mis capacidades, ayudándome y apoyándome en momentos difíciles.

A mis amigas y amigos que siempre han estado ahí.

INDICE

INDICE

1. INTRODUCCIÓN	29
1.1. Infección en la UMI	30
1.2. DDS y DOS: definición y fundamentos.....	36
1.3. DDS: evidencia científica.....	40
1.4. Mortalidad.....	44
1.5. Desarrollo de resistencias a antibióticos durante DDS	46
1.6.Efecto de la DDS sobre resistencias de BGN.....	51
1.7. Efecto de la DDS sobre las resistencias a cocos gram-positivos.	55
1.8. Efectos ecológicos.....	57
1.9. Infecciones hospitalarias después de tratamiento con DDS o DOS.	59
1.10. Coste-eficiencia de la DDS.....	60
1.11. Efectos adversos de la DDS.....	62
1.12. Utilización de la DDS en grupos específicos de pacientes.	63
1.13. Aplicación de la DDS a una población universal.....	64
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	75

3. MATERIAL Y MÉTODO	81
3.1. Indicación de la DDS	81
3.2. Composición de la DDS.....	82
3.3. Protocolo de DDS.....	84
3.3.1. Pauta de administración.....	84
3.3.2. Conservación de la DDS.....	86
3.3.3. Incompatibilidades	86
3.4. Seguimiento microbiológico	86
3.5. Otras medidas aplicadas	87
3.6. Pruebas de sensibilidad.....	88
3.7. Criterios de definición de GMR.....	88
3.8 Criterios diagnósticos de infecciones nosocomiales.....	89
3.9. Aislamiento de los pacientes	93
3.10. Método estadístico.....	94
3.11. Análisis de los datos	95
3.12. Coste-eficiencia.	95

4. RESULTADOS	99
4.1. Análisis univariado de datos demográficos e infecciones.....	99
4.2 .Tasas de infecciones nosocomiales	103
4.3. Infecciones exógenas y endógenas y colonizaciones.	106
4.4. Etiología.....	108
4.5. Análisis de datos por infección	110
4.5.1. <i>En NAVM</i>	110
4.5.2. <i>Infección urinaria asociada a sonda vesical</i>	114
4.5.3. <i>Bacteriemias primarias y BRC</i>	117
4.5.4. <i>Bacteriemias secundarias</i>	120
4.6. Coste-eficiencia.	124
4.6.1. <i>Consumo antibiótico y DDD/100 días de estancia por sección y UMI</i>	124
4.6.2. <i>Coste por DDS</i>	129
4.6.3. <i>Ahorro por disminución de infecciones y de estancias</i>	129
5. DISCUSIÓN	133
5.1. Infecciones nosocomiales.....	133
5.2. Infecciones por GMR	136
5.3. Efecto de la DDS sobre subgrupos de GMR	138

5.4. Infecciones por Clostridium difficile.....	141
5.5. Efecto de la DDS sobre la colonización y la resistencia a los antibióticos tópicos aplicados en las infecciones estudiadas.....	141
5.6. Efecto de la DDS sobre la resistencia a los antibióticos tópicos en los pacientes que se les aplicó.....	142
5.7. Infecciones exógenas y endógenas.....	145
5.8. Etiología.....	145
5.9. Análisis por infecciones nosocomiales	146
5.10. Mortalidad.....	152
5.11. Coste-eficiencia	153
6. CONCLUSIONES.....	159
7. BIBLIOGRAFIA.....	163

ABREVIATURAS

ABREVIATURAS

1ª:	Primaria
2ª:	Secundaria
ACV:	Accidente Cerebro Vascular
ADP:	Aspirado Distal Protegido
APACHE II:	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II
AVG:	Años de Vida Ganados
BGN:	Bacilo Gram Negativo
BGNA:	Bacilo Gram Negativo Aerobios
BGP:	Bacteria Gram Positiva
BLEE:	Betalactamasa de Espectro Extendido
BRC:	Bacteriemia Relacionada con Catéter
CDC:	Centers for Disease Control and Prevention
CGP:	Coco Gram Positivo
CMI:	Concentraciones Mínimas Inhibitorias
CP:	Cepillo Protegido
CPN:	Carbapenemasas
CVC:	Catéter Venoso Central
DDD:	Dosis Definida Diaria
DDS:	Descontaminación Digestiva Selectiva
DMO:	Disfunción Multiorgánica
DOS:	Descontaminación Orofaringea Selectiva
DS:	Desviación Estándar
ECA:	Ensayos Clínicos Aleatorizados
ECN:	Estafilococos Coagulasa Negativos
EEUU:	Estados Unidos de América
ENVIN:	Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial
EPINE:	Estudio de Prevalencia de las Infecciones Nosocomiales en España
EPOC:	Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
ERV:	Enterococo Resistente a Vancomicina
ESICM:	Sociedad Europea de Medicina Intensiva
G:	Gramo

GMR:	Gérmes Multirresistente
HELICS:	Hospital in Europe Link for Infection Control through Surveillance
IACS:	Infecciones Asociadas al Cuidado de la Salud
IAQS:	Infecciones Quirúrgicas Asociadas a la Salud
IC:	Intervalo de Confianza
ICSICEM:	International Symposium on Intensive <i>Care and Emergency Medicine</i>
IPE:	Infección Primaria Endógena
IQR:	Rangos Intercuartílicos
ISE:	Infección Secundaria Endógena
IHQ:	Infección en la Herida Quirúrgica
KPC:	<i>Klebsiella pneumoniae</i> resistente a carbapenems
LBA:	Lavado broncoalveolar
MBE:	Medicina Basada en la Evidencia
MPP:	Microorganismos Potencialmente Patógenos
MR:	Multirresistente
Mg:	Miligramo
MI:	Mililitro
N:	Número
NAVM:	Neumonía Asociada a Ventilación Mecánica
NE:	Nutrición Enteral
NICE:	Instituto Nacional de la Salud y la Excelencia (Norteamericano)
OR:	Odds Ratio
PCR:	Proteína C Reactiva
RICE:	Ratio de Incremento de Coste-Efectividad
RR:	Riesgo Relativo
SA:	<i>Staphylococcus aureus</i>
SAMR:	<i>Staphylococcus aureus</i> meticilín resistente
SAMS:	<i>Staphylococcus aureus</i> meticilin sensible
SEMICYUC:	Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias
SNG:	Sonda nasogástrica
TAC:	Tomografía Axial Computerizada
TCE:	Traumatismo craneo encefálico
TRI:	Tracto Respiratorio Inferior
TRR:	Técnica de Reemplazo Renal

UFC:	Unidades Formadoras de Colonias
UMI:	Unidad de Medicina Intensiva
Upp:	Úlceras de decúbito por presión
VM :	Ventilación Mecánica
\$:	Dólar
€:	Euro

1. INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

Las infecciones adquiridas en las Unidades de Medicina Intensiva (UMI) suelen ocurrir durante el tratamiento de pacientes críticos incrementando la mortalidad, la morbilidad y los costes^{1,2,3}. Según el informe del Estudio de Prevalencia de las Infecciones Nosocomiales en España (EPINE)⁴ de 2012 la prevalencia de infección nosocomial fue de un 7,6%, y un 27% ocurrieron en UMI. La neumonía nosocomial asociada a ventilación mecánica (NAVVM) suele ser la más frecuente de las infecciones nosocomiales, siendo la mortalidad atribuible, es decir la mortalidad que está relacionada directamente con la neumonía, está en torno al 13%⁵ y aunque haya disminuido los costes por prolongación de estancia, el consumo de antibióticos continúa siendo elevado como se demuestra en el informe Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial (ENVIN) de 2012⁶ en el que el 40% de las indicaciones de tratamiento antibiótico eran por las infecciones respiratorias.

Muchos estudios han demostrado que el uso de la Descontaminación del tracto Digestivo Selectiva (DDS)⁷⁻¹² puede reducir la incidencia de infecciones del tracto respiratorio en UMI^{9,11,12}. La DDS es una medida de prevención introducida en pacientes críticos ingresados en UMI en 1983 y publicada por primera vez en 1984 por Stoutenbeek et al¹³. La DDS combina el uso de antibióticos tópicos no absorbibles que son aplicados en la orofaringe, y por vía enteral a estómago, intestino delgado y grueso, en combinación con la utilización de antibióticos intravenosos, generalmente cefalosporinas de segunda generación^{7-10,13}. Esta primera investigación se realizó en 63 pacientes traumáticos, y se usó como control un grupo histórico de 59 pacientes también traumáticos.

Este estudio tuvo muchas críticas y comentarios por su diseño, pero también favoreció la realización de estudios en pacientes de UMI heterogéneos, con diferentes combinaciones de antibióticos reabsorbibles y no reabsorbibles, con o sin antibióticos parenterales^{10,14-16}.

El resultado conflictivo de muchos de estos estudios^{7,8,14,17-26} y la escasa evidencia científica existente en aquella época hizo que no se recomendara la DDS como medida rutinaria de control de la infección en pacientes en UMI de forma inicial.

En la DDS la aplicación tópica de los antibióticos erradica y previene la colonización con Microorganismos Potencialmente Patógenos (MPP) como *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* y Enterobacterias. El tratamiento antibiótico intravenoso tiene como objetivo tratar, preventivamente, infecciones por microbiota o flora habitual del tracto respiratorio, como el *Streptococcus pneumoniae* y el *Haemophilus influenzae*, que son incubados en el momento del ingreso en UMI. A pesar de la existencia de múltiples estudios, con muchas variaciones, del esquema original de diferentes poblaciones, la DDS no se ha generalizado como un método habitual para la prevención de infecciones en las UMIs. Las objeciones, más habituales a su uso, han sido evidencias insuficientes de coste/ eficacia²⁷ y el peligro potencial de selección de gérmenes resistentes a antibióticos²⁸.

1.1. Infección en la UMI.

Como hemos comentado anteriormente la morbilidad y mortalidad de éstas infecciones es importante^{1,2,3}. Una de las claves para el control de las infecciones en UMI consiste en reconocer que sólo un número limitado de MPP están involucrados en las infecciones y que éstas siguen un patrón endógeno predecible²⁹.

Los MPP se encuentran inicialmente en la orofaringe y en el tracto gastrointestinal antes de que se produzca la infección de órganos internos tales como las vías aéreas bajas o la sangre. Los MPP de interés en los enfermos críticos son aquéllos que tienen una moderada patogenicidad, o sea, una cierta capacidad para producir infección.

La probabilidad de padecer una infección entre los portadores de los mismos oscila entre el 10 y el 40 %³⁰. Existen 15 MPP que causan la mayoría de las infecciones²⁹. Pueden clasificarse en "normales" (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Escherichia coli*, *Candida albicans*, *Staphilococcus aureus* meticilin sensible (SAMS) y otros "anormales" que son Bacilos Gram Negativos Aerobios (BGNA) (*Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Citrobacter spp.*, *Proteus spp.*, *Morganella spp.*, *Serratia spp.*, *Acinetobacter spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Staphilococcus aureus* meticilin resistente (SAMR)) que se suelen encontrar en la patología de base aguda o crónica (Tabla1)

La gravedad de la enfermedad es el factor más importante en el paso de estado de portador de flora normal a anormal. En general el estado de portador de flora normal ocurre precozmente, en la primera semana del ingreso en UMI, cuando la patología del paciente es más grave y el grado de inmunosupresión es mayor. En 1969 WG Johanson¹⁸ llamó la atención sobre el hecho que en los enfermos graves, entendiéndose como tal un APACHE II³¹ (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II) > 20, la orofaringe se colonizó precozmente por flora anormal hospitalaria, BGNA, y observó que el riesgo de colonizarse por esos MPP nosocomiales dependía de la gravedad del paciente y no de la duración de la estancia hospitalaria. La administración de antibióticos por vía sistémica a esos pacientes produciría un incremento moderado del riesgo de adquirir el estado de portador de MPP.

Se sugirió que los mecanismos de aclaramiento de la flora orofaríngea deben estar alterados y que esa flora que coloniza la orofaringe es la que podría causar neumonía nosocomial en pacientes graves. Se ha sugerido también, que la administración de antibióticos por vía sistémica, al excretarse en bajas concentraciones a la luz intestinal, produce alteraciones en la flora intestinal que favorecen la adquisición de MPP y su sobrecrecimiento en el aparato digestivo y que esta acción es inhibida por inhibidores específicos para estos antibióticos. Así, en 1971 Van der Waaij et al ¹⁹ describieron que en ratones la aplicación sistémica de antibióticos, no tópica, favorecía la adquisición de MPP y su sobrecrecimiento en el intestino de los mismos, sugiriendo que la flora intestinal propia protegía de esa colonización, planteando el concepto de resistencia a la colonización como la capacidad de la flora normal intestinal para prevenir en el intestino la colonización y el sobrecrecimiento. Stiefel et al ³² observaron que la administración de piperacilina intravenosa producía sobrecrecimiento de MPP en los modelos experimentales que era inhibido por la administración de beta-lactamasas por vía digestiva. También De la Cal et al ²⁰ observaron que el riesgo de tener muestras diagnósticas positivas de SAMR era mucho más elevado cuando existía sobrecrecimiento bacteriano. En ausencia de éste, el riesgo de desarrollar una infección prácticamente desaparecía. Se observó, al tratar a los portadores, que ya tenían sobrecrecimiento, mientras que si se prevenía el estado de portador la mayor parte de los enfermos tenía crecimiento escaso de SAMR y se reducía el riesgo de infección en un 70 %.

TABLA 1. Microorganismos potencialmente patógenos (MPP) que causan infección durante la ventilación mecánica²⁹.

MPP normales portados por individuo sano previamente (%)	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	60
<i>Haemophilus influenzae</i>	25-80
<i>Moraxella catarrhalis</i>	5
<i>Escherichia coli</i>	99
<i>Candida albicans</i>	30
<i>Staphylococcus Aureus Meticilín Sensible (SAMS)</i>	30
MPP anormales portados por individuos con patología de base (%)	
<i>Klebsiella spp.</i>	Un tercio cuando APACHE II \geq 20
<i>Enterobacter spp.</i>	
<i>Citrobacter spp.</i>	
<i>Proteus spp.</i>	
<i>Morganella spp.</i>	
<i>Serratia spp.</i>	
<i>Acinetobacter spp.</i>	
<i>Pseudomonas spp.</i>	
<i>Staphylococcus Aureus Meticilín Resistente (SAMR)</i>	

MPP: Microorganismos Potencialmente Patógenos.

En 1983 Stoutenbeek, van Saene, Zanstra y Reis Miranda³³ sentaron las bases de la prevención de infecciones respiratorias en los enfermos de UMI traumáticos basados en el estado de portador. Se diferenciaron tres tipos de infección (Tabla 2):

La *primaria endógena* (IPE) causada por MPP que el enfermo porta en su aparato digestivo cuando ingresa en UMI.

La *secundaria endógena* (ISE) que es causada por MPP y que el enfermo no porta en su aparato digestivo cuando ingresa en UMI, sino que lo adquiere tras su ingreso.

Las *exógenas* causadas por MPP anormales, que no estaban previamente presentes en las muestras de vigilancia de la orofaringe, ni del recto.

TABLA 2. Tres tipos diferentes de infección adquirida en la UMI por los 15 MPP.

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 de ingreso pero la adquiere posteriormente	> 1 semana	30%
Exógena	Anormal	No es portador en ningún momento	En cualquier momento del ingreso en UMI	15%

MPP: Microorganismos Potencialmente Patógenos

Estos autores vieron que la administración orofaríngea y digestiva de antibióticos no reabsorbibles redujo la incidencia de infecciones un 30 %. Con cefotaxima intravenosa durante 4 días la incidencia de infecciones descendía al 72%.

Las infecciones exógenas son menos comunes, sobre 15%. La infección más frecuente en UMI es la IPE causada tanto por MPP normales como anormales. Ocurre generalmente en la primera semana del ingreso en UMI. Si el paciente estaba previamente sano, por ejemplo traumatizado o con pancreatitis, los MPP son normales, mientras que el SAMR y los BGNA anormales lo producen si las defensas del paciente están alteradas por la presencia de una infección crónica¹⁸. Por ejemplo, un paciente con diabetes, alcoholismo o enfermedad pulmonar obstructiva crónica puede ser portador de MPP anormales en el momento del ingreso.

Los pacientes en condiciones debilitantes, trasladados de otro hospital o residencias también son portadores frecuentemente de flora anormal ¹⁸.

Carlet ³⁴ describió que el epitelio del intestino en pacientes críticamente enfermos es muy frágil y se puede alterar en los pacientes seriamente enfermos de la UMI. Un aumento en la permeabilidad del intestino permite el desplazamiento de microorganismos a la circulación sanguínea con bacteriemia, candidemia o viremia ³⁵. Las endotoxinas y otras toxinas pueden también cruzar la barrera intestinal. La bacteriemia y el endotoxinemia están entre los mecanismos implicados en el sepsis severa y la disfunción multiorgánica (DMO) ³⁶. La colonización de la orofaringe, del estómago, y del intestino distal con los microorganismos resistentes (enterococos, estafilococos, y BGN tales como *Pseudomonas aeruginosa*) sucede muy rápidamente, especialmente en los pacientes tratados con los antibióticos. Los organismos resistentes pueden estar presentes en cantidades muy grandes y no son eliminados eficientemente del intestino, pues el tránsito es a menudo extremadamente lento. Así, el intestino de los pacientes de UMI se puede “comparar” a una bomba de tiempo bacteriológica. La flora “nueva” (endógena secundaria) ³⁷ puede ser responsable de infecciones nosocomiales. Por ejemplo, los organismos del intestino introducidos en las cavidades orofaríngeas y nasales por reflujo gastroesofágico se pueden entonces aspirar, causando una NAVM. Este mecanismo es uno de los fundamentos del análisis razonado para el uso de la DDS en los pacientes de UMI ³³.

Las ISEs son siempre causadas por BGNA anormales y SAMR que no están en la flora del paciente en el momento del ingreso. Estos microorganismos primero se adquieren en la orofaringe y luego en el estómago e intestino, debido a la transmisión a través de las manos del personal sanitario.

En los pacientes de UMI la adquisición orofaríngea e intestinal lleva invariablemente a un estado de portador de flora anormal denominado secundario o superportador. El consiguiente sobrecrecimiento, definido como la presencia de 10^5 MPP/ml de saliva y/o gramos de heces, puede ocurrir en pocos días y resultar en colonización y posteriormente en ISE. El sobrecrecimiento es por tanto un factor necesario para producir la infección. Un tercio de las infecciones en UMI son secundarias endógenas, y suelen aparecer tras la primera semana de ingreso en estas Unidades ²¹.

La DDS es una estrategia profiláctica diseñada para prevenir las infecciones endógenas producidas por MPP en los pacientes de UMI ³⁸. El propósito es prevenir o erradicar, si inicialmente estuviera presente, el estado de portador orofaríngeo y gastrointestinal de MPP, especialmente BGNA, *Staphylococcus aureus* (SA) y hongos, dejando la flora endógena intacta que es importante en la resistencia a la colonización como se ha expuesto anteriormente. Su objetivo es la reducción de la morbilidad y mortalidad sin que aparezca resistencia a los antimicrobianos.

1.2. DDS y DOS: definición y fundamentos.

La DDS tiene como objetivo prevenir o erradicar de forma selectiva los 15 MPP que contribuyen a la morbilidad y mortalidad ³⁸. Por diseño la DDS no afecta a microorganismos con poca patogenicidad como los anaerobios, *Streptococcus viridans*, enterococos y *Staphylococcus coagulasa negativos* (SCN) que en general, sólo producen morbilidad ^{29,38}.

La DDS en la práctica tiene cuatro fundamentos:

1.- La DDS consiste en la administración enteral de antibióticos tópicos generalmente polimixina E o colistina y tobramicina, no reabsorbibles para erradicar los BGNA anormales consiguiendo la descontaminación del tracto digestivo y antifúngicos (anfotericina B o nistatina) para erradicar la colonización fúngica. Tiene como objetivo específico la prevención de la ISE. Medio gramo de pasta o gel al 2% se aplica en la cavidad orofaríngea con un dedo con guantes varias veces al día, entre 3 o 4, combinada con 10 ml de una suspensión conteniendo 100 miligramos (mg) de polimixina E, 80 mg de tobramicina y 500 mg de anfotericina B o nistatina 325 mg cuatro veces al día, introducidas en el intestino a través de un sonda nasogástrica. Se administra también para cubrir SAMR si fuera necesario vancomicina (DDS mixta). Esta combinación de antibióticos tópicos orofaríngea y digestiva se considera el protocolo completo. La DDS es una técnica diseñada para convertir a los portadores de flora anormal en portadores de flora normal utilizando antimicrobianos enterales no o escasamente reabsorbibles. El paciente de UMI "per se" es incapaz de eliminar los BGNA debido a su patología de base. El sobrecrecimiento intestinal de los BGNA contribuye a causar inmunoparálisis. La administración de los antibióticos tópicos se debe a que proporciona una recuperación de la inmunidad sistémica, y la erradicación de los BGNA anormales en la orofaringe y el tracto gastrointestinal controlando de forma efectiva la aspiración y translocación de estos microorganismos a las vías aéreas bajas y a la sangre³⁸. Los antimicrobianos enterales han demostrado ser efectivos en el control de las ISEs, que, como hemos mencionado anteriormente, es el segundo tipo de infección en frecuencia en UMI y alrededor de un 30-40 % de los pacientes la presentan²¹. Sin embargo no tiene efectos sobre las IPE o exógenas.

Entre los estudios aleatorizados de DDS realizados se pueden encontrar algunos que solamente han empleado la pasta orofaríngea ^{12,22} en los que se observan descensos significativos de la colonización de la vía aérea superior por gérmenes potencialmente patógenos y de la incidencia de NAVM superiores al 60%, lo que permite apreciar el efecto atribuible a este componente. Este descenso de la colonización orofaríngea ya es detectable en muestras tomadas a las 48-72 horas ^{21,23}.

2.- La administración de antibióticos sistémicos en el momento de ingreso para el control de las infecciones causadas por MPP presentes en la flora en su ingreso. La IPE que es la más frecuente en el paciente crítico y suele presentarse en la primera semana tras el ingreso, como ya hemos mencionado anteriormente. Poblaciones de alto riesgo para presentarlas serían aquéllas que requieren intubación endotraqueal y ventilación mecánica (VM) sin diagnóstico infeccioso, como el trauma cerrado, bajo nivel de consciencia, etc. La causa más frecuente de IPE es la NAVM, seguida de la infección urinaria. En los casos de NAVM se produce una inoculación precoz del germen causal desde la orofaringe a la vía aérea por aspiración o arrastrado por el tubo endotraqueal durante la intubación. La presencia de un MPP en el aspirado bronquial constituye un factor de riesgo para el desarrollo de NAVM ²⁵. Por este motivo un ciclo corto de antibióticos en estas poblaciones de riesgo en realidad representa un tratamiento anticipado en el 30 a 50 % de los casos. Sirvent ²⁶ en una población con accidente cerebro vascular (ACV) o traumatismo craneo encefálico (TCE) grave comprobó que la administración de dos dosis de cefuroxima reduce significativamente la incidencia de NAVM del 50% al 25% y de la neumonía precoz o primaria endógena del 36 al 18 %. Este efecto se ha visto en poblaciones específicas ^{26,39}, generales ²³ y en estudios observacionales en poblaciones generales de pacientes sometidos a VM ⁴⁰.

Los pacientes previamente sanos pueden ser tratados con antibiótico betalactámico como la cefotaxima 80-100 mg/kg/día, activo contra la flora normal y la mayoría de los MPP anormales. Los pacientes con enfermedades crónicas como enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o pacientes trasladados de otras UMIs o plantas pueden tener flora con MPP normal y anormal en la orofaringe e intestino, incluyendo *Pseudomonas sp*¹⁸. Este grupo de pacientes requiere terapia combinada o cefalosporinas antipseudomonas, por ejemplo ceftazidima. En caso de alergia a los betalactámicos se utilizaría levofloxacino.

3.- Medidas higiénicas para prevenir la colonización cruzada entre enfermos o del medio ambiente al enfermo, por ejemplo, lavado de manos, uso de guantes, limpiezas de las UMIs, etc. Con esto evitamos las infecciones exógenas adquiridas en UMI. Conviene recordar que la DDS no debe sustituir una higiene adecuada^{41,42}.

4.- Tomas de muestras de vigilancia en orofaringe y recto en el momento de ingreso y al menos una vez a la semana, así como de la traqueostomía, úlceras por decúbito o heridas quirúrgicas. El conocimiento del estado de portador permite monitorizar la eficacia de este protocolo profiláctico.

Existen variaciones de este protocolo completo original, como el uso solamente de antimicrobianos intestinales tópicos no reabsorbibles o la Descontaminación Orofaríngea Selectiva (DOS) que no utiliza antibióticos intravenosos ni tópicos enterales. También se han utilizado en la DDS diferentes antimicrobianos como quinolonas y gentamicina por ejemplo (ver Tabla 3).

Tabla 3. Componentes de la DDS³⁸.

Microorganismos potencialmente patógenos a erradicar y antimicrobianos utilizados para ello.	Dosis total diaria (en 4 dosis)		
	<5 años	5-12 años	>12 años
1. Antimicrobianos enterales			
Orofaringe			
BGNA: polimixina E con tobramicina	2 g de pasta o gel al 2%		
Hongos: anfotericina B o nistatina	2 g de pasta o gel al 2%		
SAMR: vancomicina	2 g de pasta o gel al 4%		
Intestino			
BGNA: polimixina E (mg)	100	200	400
con tobramicina (mg)	80	160	320
Hongos: anfotericina B (mg) o Nistatina (unidades)	500 2 x 10 ⁶	1.000 4 x 10 ⁶	2.000 8 x 10 ⁶
SAMR: vancomicina (mg)	20-40/kg	0-40/kg	500-2.000
2. Antibiótico parenteral			
Cefotaxima (mg)	150/kg	200/kg	4.000
3. Medidas higiénicas para prevenir la colonización cruzada			
4. Muestras de vigilancia de orofaringe y recto al ingreso y lunes y jueves			

BGNA: *Bacilo Gram Negativo Aerobio*; SAMR: *Staphylococcus Aureus* Meticilín Resistente; mg: miligramo; Kg: kilogramo

La DDS está diseñada para reducir las infecciones endógenas mediante la prevención del estado de portador de MPP. Sin embargo, al reducirse la frecuencia de estado de portador como ya hemos comentado previamente se disminuye la presión de colonización y, por tanto, también se minimiza la probabilidad de infección exógena por transmisión cruzada de paciente a paciente a través de las manos del personal sanitario.

1.3. DDS: evidencia científica.

Después de más de 25 años de estudios clínicos la DDS ha sido valorada en 67 Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECA) ^{24,43,44} y en 12 meta-análisis de sólo ECA ^{7,45-56} en más de 15.000 pacientes. El protocolo completo descrito previamente usando

antimicrobianos parenterales y enterales ha sido utilizado, hasta el momento de hacer esta Tesis, en 23 ECAs.

Además de los 67 ECAs, 53 son europeos y 14 de países no europeos. Todos los meta-análisis menos 2, son europeos, de los cuales uno proviene de los Países Bajos y 9 de Italia (ver Tabla 4).

La DDS disminuye de forma significativa *la colonización rectal y orofaríngea* de BGN en un 87%, (Odds Ratio (OR): 0.13; Intervalo de Confianza (IC) 95%: 0.07-0.23) y en un 85% (OR: 0.15; IC 95%: 0.07-0.31), respectivamente ⁵¹. La colonización por bacterias gram positivas (BGP) también se reduce, pero no significativamente ⁵¹. Adicionalmente la DDS reduce de forma significativa (OR 0.32; IC 95%: 0.19-0.53) la colonización por hongos ⁴⁹.

Varios estudios, entre ellos varios meta-análisis ^{7,45-48,51,53,55} han demostraron un impacto de la DDS en *las infecciones del Tracto Respiratorio Inferior* (TRI). Baxby et al ⁴⁶ encontraron una disminución de las infecciones del TRI, tras 13 años de experiencia. Silvestri et al ⁵¹ encontraron que el protocolo completo disminuye las infecciones del TRI por BGN (OR 0.11; IC 95%: 0.04-0.13). Liberati et al ⁵³ demostraron que el uso del protocolo completo con antimicrobianos enterales y parenterales de DDS redujeron las infecciones del TRI en 72% (OR 0.28; IC 95%: 0.20-0.38) por BGP y BGN, según refieren en una revisión de la base de datos Cochrane. Un meta-análisis reciente ⁵⁵ exploró la efectividad de la DDS en la traqueobronquitis asociada a VM y mostró una reducción a 46% en pacientes con DDS (OR 0.54; IC 95%: 0.42-0.69).

Un meta-análisis analizando el efecto sobre las *infecciones fúngicas* demostró un 70% de reducción (OR 0.30; 95% CI 0.17-0.53), aunque las fungemias no se redujeron significativamente, por el bajo número de eventos en el grupo control y en el grupo de tratamiento ⁴⁹.

Al analizar el efecto de la DDS en la reducción de bacteriemias De Smet et al ⁹ demostraron que las bacteriemias adquiridas en UMI por enterobacterias disminuían de forma significativa con DDS frente a cuidados estándares (OR 0.19; 95% IC: 0.12–0.32) y, sobre todo, si comparaban DDS con DOS (OR 0.28; IC 95%: 0.16–0.47). Parra Moreno et al ²⁴ observaron en un estudio con DDS de octubre de 1998 a septiembre de 1999 que la tasa de bacteriemia por catéter disminuyó comparado con un año sin DDS previo (octubre de 1997 a septiembre 1998) desde 5.92 a 2.73 por 1000 días de catéter (OR: 0.5; 95%IC: 0.24-0.90). Oostdijk et al ⁴⁴ encontraron en un estudio reciente que, comparando DDS con DOS, la colonización rectal por BGN resistentes, y las bacteriemias en UMI eran menores con DDS (OR 0.77; 95%IC: 0.65-0.91]; p: 0.002). Cincuenta y un ECAs en 8065 pacientes críticos se incluyeron en una revisión sistemática Silvestri et al ⁵⁰ que analizó el impacto de la DDS sobre las bacteriemias y la mortalidad. Disminuyeron en un 27 % las bacteriemias por BGN, pero no hubo impacto en las bacteriemias por BGP (ver Tabla 4). Oostdijk et al ⁵⁷ observaron, en otro estudio donde se compararon 1945 pacientes con cuidados estándares, 2166 pacientes con DOS y 2667 pacientes con DDS, que la reducción en la aparición de bacteriemia por BGN en UMI se asoció con un 33% con descolonización del tracto respiratorio y con un 45% con la descolonización intestinal. De Smet et al ⁵⁸ observaron que la bacteriemia por gérmenes multirresistentes (GMR) se redujo significativamente con DDS comparado con DOS (OR 0.37; 95% IC: 0.16-0.85).

También existen evidencias sobre el efecto de la DDS sobre *las infecciones urinarias* nosocomiales. Parra Moreno et al ²⁴ en un estudio de un año con DDS encontró una disminución de las infecciones urinarias comparado con un año sin DDS, pasando de una tasa de 7.70 a 4.51 por 1000 días de sonda vesical (RR 0.6; IC 95%: 0.37-0.93). En un trabajo con DDS de Oudemans-van Straaten et al ⁵⁹ encontraron presencia de tobramicina en sangre y en orina durante su aplicación en pacientes críticos. Aunque los niveles de tobramicina se pudieron detectar en la mayoría de los 105 pacientes estudiados las concentraciones eran inferiores a los niveles terapéuticos e insuficientes para tratar bacteriemias. Encontraron por el contrario que los niveles urinarios eran superiores a las concentraciones terapéuticas en la mitad de los pacientes en el día 3 y en los dos tercios al final de la primera semana de ingreso en UMI. La presencia de tobramicina en la orina en pacientes con fallo en la barrera intestinal, puede contribuir a la prevención de la colonización del tracto urinario con gérmenes sensibles a dicho antibiótico. Además de la eliminación del foco enteral de BGN urinarios por la DDS, que explica la ausencia de BGN en orina, también el efecto directo antimicrobiano por la tobramicina urinaria procedente del intestino como se demostró en este estudio, puede prevenir adicionalmente la colonización del tracto urinario por BGN en el contexto de baja prevalencia de muestras multirresistentes ⁶⁰⁻⁶² y eventualmente, por tanto, de infecciones urinarias por BGN.

También existen otros estudios ^{48,49,51} que han analizado la eficacia frente a *todas las infecciones*. Sadfar et al ⁴⁸ no encontraron en su estudio eficacia: OR 0.88, 95% IC 0.73-1.09. También Silvestri et al ^{49,51} lo analizaron en estudios diferentes obtuvieron resultados positivos: OR 0.30; 95% IC: 0.17-0.53 ⁴⁹ y OR 0.17; 95% IC: 0.10-0.28 en BGN ⁵¹.

La prevención de la DMO fue estudiada en un meta-análisis y se observó que en siete ECAs con 1270 pacientes la DDS redujo su aparición en un 50% ⁵⁴.

TABLA 4. Meta-análisis sobre la efectividad de la DDS.

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

1.4. Mortalidad.

También se ha estudiado el efecto de la DDS sobre la mortalidad como indicador de eficacia de su aplicación. Entre los argumentos utilizados por los detractores de la DDS describen que no está demostrado que la DDS reduzca la mortalidad, hecho que no se le ha exigido a otras medidas preventivas menos eficaces.

A pesar de la heterogenicidad en el diseño experimental de los estudios con variaciones en componentes y antibióticos de la DDS administrada, varios de los meta-análisis publicados encuentran un descenso significativo de la mortalidad^{10,63,64}. Varios meta-análisis realizados han valorado el efecto sobre la mortalidad^{7,45,47,48,50,52-54}, todos ellos con protocolo completo, tal como hemos descrito previamente y se demostró mejoría en la supervivencia en varios^{7,47,50,52,53}. Por otro lado existen otros meta-análisis con una tamaño pequeño de muestra en que la reducción en la mortalidad no fue significativa^{45,48,54}. En un meta-análisis de Silvestri et al⁵² que incluyeron ensayos con régimen completo de DDS estudiaron el efecto sobre la mortalidad. Los 21 ensayos analizados incluyeron un total de 4.902 pacientes. La mortalidad fue del 19,9% en el grupo con DDS y del 25,5% en el grupo control. Esta reducción de la mortalidad del 29% fue significativa (OR 0.71; 95%IC: 0.61-0.82; $p < 0,001$) encontrando un 42% de reducción de la mortalidad en estudios en el que se erradicaba el estado de portador (OR 0.58, 95% IC: 0.45-0.77). Se necesitan tratar 18 pacientes con DDS para salvar una vida. Con la intención de aumentar la eficacia de la descontaminación intestinal se han utilizado enemas o supositorios^{8,65}. También en dos estudios holandeses cuyo objetivo era detectar el impacto sobre la mortalidad^{8,9}, encontraron reducción significativa con DDS. En uno de ellos el de Jonge et al⁸ se redujo un 40% con DDS cuando se aplicó a todos los pacientes. En el otro ECA de De Smet et al⁹, se comparó DDS con DOS y cuidados estándares y se observó que tanto la DDS como la DOS reducían la mortalidad en el mismo porcentaje comparado con los cuidados estándares (OR 0.83 p : 0.02; OR 0.86 p : 0.045, respectivamente), aunque la reducción fue mayor con DDS. En una revisión de la base de datos Cochrane publicada en 2009⁵³ se concluyó que la una revisión de 36 estudios con 6914 pacientes con DDS, hubo una disminución significativa de la mortalidad con OR 0.75; 95% IC: 0.65-0.87.

Existe otro meta-análisis de Silvestri et al ⁶⁶ con DOS donde los ECAs no demostraron reducción de la mortalidad (OR 0.93; 95% IC: 0.81-1.07). Price et al ⁶⁷ en un meta-análisis que estudiaba la mortalidad en DDS, DOS y uso de clorhexidina, encontraron que la DDS tiene un efecto favorable en la mortalidad con un OR 0.73 95% IC: 0.64-0.84). La clorhexidina se asoció con un aumento de la mortalidad con un OR de 1.25; 95% IC: 1.05-1.50. La DDS y la DOS son superiores a la clorhexidina cuando se comparaban las tres estrategias una a una. En un estudio recientemente publicado de Oostdijk et al ⁴⁴ se compararon el efecto sobre la mortalidad a 28 días entre DDS, que fue del 25.4%, y de DOS, que fue 24.1%, y no encontraron diferencias significativas entre ambos regímenes antimicrobianos profilácticos (p: 0.42). En una publicación de la Sociedad Europea de Medicina Intensiva (ESICM) ⁶⁸ Rello concluye que la DDS disminuye la mortalidad.

1.5. Desarrollo de resistencias a antibióticos durante DDS.

La elevada incidencia de infección nosocomial y el aumento de resistencias bacterianas constituyen un gran problema de salud pública que afecta a hospitales en todo el mundo por el impacto de morbi-mortalidad de los pacientes y el coste económico que conlleva ⁵. Su control y prevención debería ser una prioridad de los Sistemas Sanitarios y de todos los profesionales involucrados en el tratamiento de estos enfermos. La evolución de las resistencias en los últimos 10 años ha empeorado en las UMIs españolas según informe ENVIN-Helics (Hospital in Europe Link for Infection Control through Surveillance) 2012 ⁶. Así las enterobacterias son los microorganismos resistentes más frecuentes tanto antes del ingreso como durante la estancia en UMI.

Klebsiella pneumoniae supera en porcentaje a *Acinetobacter baumannii* en las infecciones nosocomiales en UMI y es resistente a cefalosporinas de tercera generación en un 43% y a carbapenémicos en un 9%. También la *Pseudomonas aeruginosa*

muestra un 6% de resistencia a colistina. Con los BGP el SAMR se mantiene pero *Enterococcus faecium* sigue aumentando. Aparecen también brotes causados por GMRs como enterobacterias resistentes a carbapenemasas (CPN) ^{67,69,70} y SAMR resistente a linezolid ^{4,71}.

Otro problema añadido es la aparición de concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) elevadas de colistina frente a patógenos multirresistentes como enterobacterias productoras de CPNs difíciles de abordar con otros antibióticos ^{41,72}.

En un trabajo reciente de Vadusevan et al ⁷³ han publicado una escala para predecir infecciones nosocomiales por BGNs MR en UMI para tratamiento dirigido. Encontraron que la presencia de una colonización por BGN MR, recibir tratamiento previo con carbapenems en los 6 meses previos, cirugía, pacientes en diálisis o que tuvieran estancia mayor de 5 días en UMI, se asociaron a un mayor riesgo de infección por BGNs MR. En un trabajo de Oostdijk et al ⁴⁴ recomiendan restringir durante DDS el uso de carbapenems, amoxiciclina y amoxicilina-clavulánico por la afectación de la BGNs anaerobios y por la selección de GMRs durante la DDS.

Uno de los grandes problemas que se le atribuyen a la DDS es la selección de resistencias a antibióticos tras su utilización. La utilización de cultivos de seguimiento como parte del protocolo hace posible demostrar la eficacia de la DDS así como la detección precoz de la aparición de gérmenes resistentes a antibióticos. Se ha llegado a emplear la DDS precisamente para controlar epidemias por SAMR ⁷⁴ y más frecuentemente en brotes epidémicos por BGN.

En concreto Jacobs et al ⁷⁵ plantean la necesidad de implementar medidas de prevención con uso adecuado de los antibióticos y estrategias preventivas como la DDS ante el incremento de la enterobacterias resistentes a CPNs. Otros autores ⁷⁶⁻⁷⁸ han utilizado dentro de las medidas de control de los brotes por GMR, la utilización de la

DDS. Saidel-odes et al ⁷⁶ utilizaron DDS con colistina y gentamicina para tratar un brote de CPN y recomiendan su utilización en pacientes trasplantados e inmunodeprimidos colonizados con CPN y en pacientes quirúrgicos que requieren cirugía mayor y orofaríngea. Brun-Buisson et al ⁷⁷ concluyeron que la DDS con polimixina, neomicina y ácido nalidíxico, puede ayudar a controlar un brote de colonización intestinal y de infección con BGN multirresistentes en UMI, pero no recomiendan para la prevención rutinaria de infecciones nosocomiales endémicas. Zuckerman et al ⁷⁰ utilizaron gentamicina tópica intestinal para erradicar el estado de portador de *Klebsiella pneumoniae* resistentes a carbapenems (KPC) en pacientes inmunodeprimidos con buen resultado. Tascini et al ⁷⁹ demostraron que la administración oral de 80 mg de gentamicina por vía enteral cada 6 horas descontaminaba y evitaba infecciones por KPC. Pfeiffer et al ⁸⁰ plantean que incrementar la vigilancia puede ser la clave para evitar la propagación de la CPN.

El uso rutinario de de la DDS no es recomendado por algunos autores ⁸¹ en una revisión de 2014 sobre prevención de la NAVM en UMI, se consideró que la DDS no podía ser recomendada para su uso rutinario por la escasa evidencia de su uso a largo plazo por carecer de estudios a largo plazo sobre las resistencias antimicrobianas. También Kollef ⁸² en una editorial no recomienda su uso en EEUU hasta que no hayan estudios multicéntricos que demuestren la eficacia de la DDS en hospitales con mayor resistencia antibiótica. Vincent ⁸³ también considera que no se debe usar la DDS por no tener datos sobre la aparición de resistencias a largo plazo.

Sin embargo son varios los estudios que demuestran que no existe aumento de las resistencias en un uso prolongado ⁸⁴⁻⁸⁷. En el estudio español ⁸⁴ en una UMI con DDS durante 5 años se demostró que no hubo aumento de resistencias, de igual forma se describe en 2 estudios longitudinales uno alemán ⁸⁵ y otro francés ⁸⁶. El estudio

alemán ⁸⁵ fue observacional y prospectivo durante 5 años en una UMI de tercer nivel quirúrgica. El estudio francés ⁸⁶ fue un estudio de 6 años, casos control retrospectivo, también en una UMI de un hospital de tercer nivel. Durante otro estudio longitudinal holandés ⁸⁷ que incluía 38 UMIs con utilización o no de DDS y DOS, durante 4 años, observaron una tendencia a incrementar la resistencia de las enterobacterias resistentes a tobramicina, con significación estadística, en las UMIs sin DDS o DOS, y no apareció esa tendencia en las que usaban DDS o DOS, si no que encontraron una disminución de la resistencia a BGNs a los antibióticos estudiados como colistina, tobramicina, ceftazidima y cefotaxima o ceftriaxona.

La resistencia a tobramicina se considera por algunos autores como resultado del efecto selectivo de la tobramicina en genes de resistencia antibiótica en la microbiota humana, con proliferación de genes resistentes en la microbiota anaerobia ⁴⁴. Existen otros estudios ^{88,89} que han mostrado que la microbiota humana actúa como un reservorio para genes resistentes a antibióticos.

El resistoma es una expresión propuesta por Gerard D. Wright ⁹⁰ para la colección de todos los genes resistentes a antibióticos y sus precursores en bacterias patógenas y no patógenas. Y está compuesto por 4 tipos de genes:

- 1.-Genes resistentes encontrados en bacterias patógenas.
- 2.-Genes resistentes encontrados en bacterias y hongos que producen los antibióticos y tienen sus propios mecanismos de protección para evitar los efectos adversos de los antibióticos sobre si mismos. Los genes que se codifican para estas resistencias son un importante reservorio para las bacterias patógenas.
- 3.-Genes resistentes ocultos. Estos genes están incrustados en el cromosoma bacteriano pero no producen resistencia, porque su nivel de expresión es usualmente bajo o no se expresan.

4.-Genes precursores. Estos genes no producen resistencia antibiótica Sin embargo pueden codificar proteínas que confieren el nivel basal de actividad en contra del antibiótico o tienen afinidad por él. En ambos casos la interacción puede evolucionar a un gen resistente con la aplicación de la apropiada presión de selección.

Un estudio reciente usando procedimientos metagenómicos demostraron un incremento de la resistencia de genes resistentes a antibióticos y especialmente de genes que confieren resistencia a aminogucósidos en la flora anaeróbica, durante la DDS ^{88,91}. Van Seane et al ⁹² comentaron la considerable inactivación de la colistina por las heces. Además la resistencia a aminoglucósidos incrementa la probabilidad de adquisición de resistencia a la colistina ⁴¹. De hecho varios estudios ^{41,93} describen brotes de enterobacterias resistentes a colistina y aminoglucósidos durante la DDS. Por eso es necesaria la monitorización de la resistencia a ambos antibióticos tópicos durante el uso de DDS.

Ante el problema de la resistencia antibiótica se plantean nuevas estrategias. Recientemente se habla en un artículo de Singh et al ⁹⁴ sobre el efecto potencialmente beneficioso del trasplante de microbiota fecal (TMF) en la erradicación de gérmenes entéricos patógenos y multirresistentes. En pocos estudios animales se ha aplicado el TMF con este objetivo pero es muy difícil encontrarlos en humanos. Esta revisión habla de indicaciones del TMF para enfermedades como la infección del *Clostridium difficile*. Actualmente se están evaluando otras enfermedades como enfermedades inflamatorias del intestino.

Nathan ⁹⁵ en una editorial del New England Journal of Medicine plantea ante el problema de la aparición de resistencias a antibióticos estrategias que incluyen la aparición de nuevos antibióticos y el desarrollo de nuevas prácticas preventivas incluyendo nuevos esfuerzos en la aplicación de vacunas entre otras propuestas. En una reciente revisión de Landelle et al ⁹⁶ se estudia el papel de las medidas de control de la infección para disminuir la resistencia antimicrobiana. Concluyen que se han hecho progresos significativos en identificar intervenciones efectivas en la prevención de la transmisión de los GMRs en UMI, en particular la DDS, que la consideran una de las tres medidas que la reduce. Sin embargo es imposible determinar todavía la importancia de las diferentes medidas de control de la infección. Cualquier medida dirigido a UMI debería siempre de tener en cuenta la epidemiología local.

Tampoco existen pruebas publicadas de que la DDS se asocie a de la aparición de colitis por *Clostridium difficile* ⁹⁷.

1.6. Efecto de la DDS sobre resistencias de BGN.

Cinco ECAs han tenido como objetivo estudiar el efecto de la DDS sobre la resistencia de BGN ^{8,9,44,76,77}.

Un trabajo realizado por de Jonge et al ⁸ en una UMI de un centro holandés con unos 1000 pacientes encontraron que los portadores o colonizados por BGN resistentes a imipenem, ceftazidima, ciprofloxacino, tobramicina y polimixina ocurría en el 16% de los pacientes que recibieron DDS protocolo completo, comparado con el 26% en el grupo control que recibieron sólo antibióticos parenterales con OR 0.6; 95% IC: 0.5-0.8. Asimismo observaron reducciones significativas de hasta el 90% de la incidencia de enterobacterias resistentes a ceftazidima.

En el estudio multicéntrico ECA de Holanda de Smet et al ⁹ la proporción de pacientes con BGN en los exudados rectales fue menor en la DDS que con DOS. Encontraron reducciones significativas del 57% en BGN no fermentadores (*Pseudomonas auriginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia* y *Acinetobacter spp.*), y del 81% de *Enterobacteriaceae* y GMRs. Estas reducciones no se acompañan de aumentos en la colonización o infección por gérmenes gram positivos intrínsecamente resistentes. No se incrementaron las infecciones por *Clostridium difficile*. Un análisis del mismo ECA Holandés investigó la incidencia de bacteriemia por GMR en particular BGN ⁵⁸. La bacteriemia por GMR se redujo significativamente con DDS comparado con DOS (OR 0.37; 95% IC: 0.16-0.85), y también la colonización por el tracto respiratorio inferior por GMR fue menor con DDS (OR 0.58; 95% IC: 0.43-0.78) que con DOS (OR 0.65; 95% IC: 0.49-0.87) comparada con los cuidados estándares.

Recientemente en un ECA de Oostdijk et al ⁴⁴ encontraron que la aplicación de DDS y de DOS durante un año en 16 UMIs holandesas entre el 1 de agosto 2009 y el 1 de febrero de 2013 se asoció con bajos niveles de resistencia a antibióticos. La prevalencia de BGN resistentes a antibióticos en exudados rectales fueron significativamente menores durante la DDS comparado con la DOS, durante la DDS para la resistencia a aminoglucósidos la prevalencia media fue de 5.6% (95%IC: 4.6%-6.7%) durante la DDS y 11.8% (95%IC: 10.3%-13.2%) durante la DOS ($p < 0.001$). Así mismo las bacteriemias fueron menores durante la DDS 4,6% y 5,9% en DOS (OR, 0.77: 95%IC: 0.65 -0.91; $p: 0,002$).

La DDS disminuyó el sobrecrecimiento intestinal de *Klebsiella pneumoniae* productora de CPN en la UMI de Beer-Sheva, Israel, en un estudio de Saidel-Odes et al ⁷⁶. De forma similar la DDS redujo la colonización o estado de portador y la infección durante un brote de *Klebsiella pneumoniae* Betalactamasa de Espectro Extendido (BLEE) positivo en 1989 en una UMI francesa ⁷⁷.

Ochoa-Aedilla et al ⁸⁴ incluyeron durante 5 años 1.588 pacientes en su estudio aplicando DDS. La incidencia de GMR fue estable: 18.91 por 1.000 días estancia. La incidencia de enterobacterias resistentes fue estable: la resistencia de *Pseudomonas aeruginosa* a tobramicina, amikacina y ciprofloxacino se redujo de forma importante; hubo un aumento de *P. aeruginosa* resistente a ceftazidima e imipenem, asociado a un incremento del consumo de imipenem; la incidencia de otros bacilos no fermentadores y de SAMR estuvo cercana a cero. Concluyeron que el uso prolongado de DDS no se asociaba con un incremento en la adquisición de flora resistente.

Recientemente se ha publicado un meta-análisis por Daneman et al ⁵⁶ acerca del efecto de la DDS sobre la resistencia en UMI en 64 estudios en los que se utilizaron DDS y DOS, de los cuales 47 fueron ECAs, y 35 estudios aportaban datos de resistencias. No se encontró relación entre el uso y la aparición de resistencias. No se vieron diferencias en las resistencias de los BGN a aminoglucósidos ni a quinolonas, y sin embargo observaron una disminución de los BGN resistentes a colistina (OR 0.58, 95% IC: 0.46-0.72) y cefalosporinas de tercera generación en los pacientes con DDS.

En un estudio sobre efectos ecológicos de la DDS ⁹⁸ realizado en el mismo periodo del ECA Holandés ⁹, se observó un incremento de las resistencias tras detener la DDS y la DOS. Esto parece contradictorio con la reducción de la resistencia demostrada en el estudio principal.

Sin embargo se debe aclarar que el estudio ecológico tiene importantes limitaciones. La primera de ellas es que se incluían todos los pacientes de la UMI aunque no estuvieran incluidos en el estudio en la prevalencia. En segundo lugar los cambios en resistencia pudieron también deberse a un cambio simultáneo en el espectro de resistencia en los pacientes admitidos al hospital, como cultivos al ingreso que se incluyeron en el estudio. Por último el estudio mostró que los BGN resistentes a los

antibióticos en el tracto respiratorio fue significativamente menor durante DDS o DOS que durante el periodo de pre y postintervención, y los BGN resistentes a ciprofloxacino y tobramicina en los exudados rectales fue significativamente más bajos durante la DDS que durante DOS o cuidados estándares.

Se ha publicado un estudio retrospectivo recientemente de Halaby et al ⁴¹ que va a favor de que la DDS favorece la aparición de resistencias. Analizan el impacto de la DDS durante 5 años en una UMI holandesa. El análisis de regresión logística demostró relación significativa entre la DDS y la resistencia a la tobramicina, y además que la resistencia a la colistina entre los BLEE surge después de iniciar la DDS, aumentando significativamente las bacteriemias por gérmenes resistentes a colistina. Se recomendó por eso que la DDS no se debe aplicar en brotes cuando las bacterias resistentes son prevalentes. También Lübbert et al ⁹⁹ en su estudio aplicando DDS 7 días con colistina y gentamicina en 14 pacientes consecutivos con KPC, produjo un aumento de la resistencia del 19% a colistina y 45% a gentamicina, comparados con la ausencia de resistencia en el grupo control.

Por el contrario casi de forma simultánea se publicó un análisis de estudio unicéntrico holandés de Oostdijk et al ¹⁰⁰, en el que se observó que las tasas de adquisición de BGN colistina resistente en el tracto respiratorio eran bajas y comparables con y sin DDS el uso tópico de colistina.

Zanstra et al ¹⁰¹ en una carta al editor consideraron que el estudio de Halaby et al ⁴¹ es un estudio inapropiado y con bajo nivel de evidencia. Las razones que expusieron fueron. 1) no aportaban datos sobre el tipo de pacientes incluidos; 2) fallaban en el uso de estimadores epidemiológicos adecuados como prevalencia, incidencia acumulada, etc; 3) no distinguían entre patógenos importados de adquiridos en UMI; 4) no se definía si los patógenos se producen en periodo con DDS o sin DDS; 5) fallaban en detallar la

perioricidad de toma de muestras, tomando muestras diagnósticas sin toma de muestras de vigilancia. Además hicieron referencia a que las resistencias en la DDS son poco frecuentes.

1.7. Efecto de la DDS sobre las resistencias a cocos gram-positivos.

Los SAMR y los Enterococos Resistentes a Vancomicina (ERV) son muy frecuentes en UMIs de muchos países. La microbiología en UMI ha cambiado en las últimas 2 o 3 décadas y los cocos gram-positivos (CGP) ahora representan una de las especies dominantes en algunos países. Un reciente estudio de Sievert et al ¹⁰² mostró que los CGP causan la mayoría de infecciones nosocomiales con SA (16%, con más de 50% SAMR) y enterococos (14%, con ERV en el 3,5% de todas las infecciones). En el informe ENVIN-Helics 2012 ⁶ el *Enterococcus faecalis* era la tercera causa de infecciones en UMI (7,9%), el *Staphylococcus epidermidis* era el quinto (5,9%) y el SA el séptimo (4,9%) y el SARM era el 1,8% de ellas. Es en particular preocupante la reciente aparición de SAMR que son resistentes a linezolid.⁷¹

Se ha considerado que el protocolo habitual completo de DDS descrito previamente no cubre SAMR y por tanto podría favorecer el estado de portador y la infección por este germen lo que explica los hallazgos encontrados en pacientes que han recibido DDS ²⁰.

Por eso se consideró que el uso de los antibióticos tópicos para DDS o DOS estaba contraindicado en esas UMIs. En otro estudio se detectó un aumento de CGPs dos años después de introducir DDS en pacientes traumáticos con SAMR ¹⁰⁵. Se solucionó con medidas estándar de control ¹⁰⁴. En el estudio multicéntrico de Sánchez et al ²³ realizado en Madrid la colonización por SAMR fue mayor en el grupo con DDS estándar. Se realizó un periodo de seguimiento de 14 meses, durante los cuales todos los pacientes

intubados más de 48 horas recibían DDS se mantuvo el protocolo de cultivos de vigilancia y descendió de 27,6% en el ensayo al 8% en el periodo de seguimiento. Demostraron que la aplicación de DDS con vancomicina tópica no se absorbía y producía altas concentraciones en el tracto gastrointestinal. Otro estudio español en una Unidad de Quemados de De La Cal et al ¹⁰⁶, concluyó que la aplicación de DDS con vancomicina tópica se asoció con mejor pronóstico y menor porcentaje de colonización con SAMR. Por esta razón se ha añadido al protocolo habitual (DDS estándar) vancomicina a la pasta y a la solución enteral (DDS mixta) ^{11,106}.

Una desventaja de su aplicación pudiera ser la selección de ERV si existiera alta prevalencia de ambos. El enterococo puede colonizar cualquier parte del cuerpo sobre todo la piel y objetos inanimados. Se ha convertido en uno de las causas más frecuentes de infecciones adquiridas en el hospital en Estados Unidos (EEUU) ¹⁰² y ha aumentado la incidencia de infecciones por enterococo resistente a ampicilina ¹⁰⁷. En EEUU el 35% de las bacteriemias por enterococo son ERV. La relevancia de estas infecciones aún no está del todo aclarada. En un estudio de Jonge et al ⁸ la colonización de ERV no varió con DDS (1%) y grupo control (1%) con $p=1$. De Smet et al⁹ encontraron colonización rectal por ERV en el 0,8% del grupo con DDS, en el 6% en cuidados estándares y en el 0,2% en el grupo con DOS.

En tres estudios ^{20,74,108} que usaron DDS mixta añadiendo vancomicina a la pasta y solución enteral demostraron que fue seguido del control de la infección, la transmisión y los brotes. Utilizando vancomicina enteral, las infecciones graves incluyendo la neumonía por SAMR, disminuyeron significativamente ¹⁰⁸.

Como hemos dicho anteriormente el uso de la vancomicina tópica en UMIs con altos niveles de SAMR puede aumentar la aparición de ERV y deben ser valorados los riesgos y beneficios de la DDS y la DOS en UMIs de EEUU. En esos casos la aplicación

de clorhexidina en los lavados orofaríngeos y/o del cuerpo entero puede controlar la extensión y las bacteriemias causadas por ERV y SAMR ^{109,110}. La clorhexidina es un antiséptico bacteriostático y bactericida con efectos sobre estos dos CGPs y en menor potencia sobre BGN. Varios estudios y meta-análisis han demostrado que el uso de lavados bucales y orofaríngeos con clorhexidina produce una disminución significativa en las neumonías, y la utilización de ella junto con antibióticos tópicos, debe establecerse en unidades con alta incidencia de GMRs CGPs. En un estudio reciente ¹¹¹ se aplicaba la descolonización a todos los pacientes para disminuir SAMR en UMI frente a otras estrategias, como medidas preventivas a los que tenía historia de SARM previa con toma de muestras nasales al ingreso, y a utilizarlo sólo en poblaciones con colonización con SAMR, y se observó que hubo una mayor reducción de dicha colonización con la aplicación universal (todos los pacientes recibieron mupirocina intranasal 2 veces al día por 5 días y baño con clorhexidina).

Estos hallazgos confirman que la DDS no incrementa la resistencia sino que la reduce y que la DDS es mejor que la DOS y que los cuidados estándares para controlar la aparición de resistencias. Los argumentos de los detractores de la DDS de que aumenta las resistencias se basan en pruebas de bajo nivel de evidencia. Es sin embargo importante ser conscientes de que los GMR podrían ser seleccionados durante la DDS, en particular en las UMIs donde estos microorganismos son endémicos. Por ello son recomendables las muestras de vigilancia para detectar la resistencia precozmente y monitorizarla.

1.8. Efectos ecológicos

En un estudio realizado en Holanda se realizaron cultivos de vigilancia en 13 UMIs para estudiar los efectos en la ecología bacteriana de la DDS y DOS. Los efectos de la

DDS en periodo de 6 meses y de DDS y DOS combinados durante un periodo de 12 meses sobre la colonización por BGN, se determinaron en la pre y la postintervención⁹⁸. La media de porcentajes de pacientes colonizados con BGN resistentes a ceftazidima, tobramicina o ciprofloxacino descendió durante el uso de DDS y aumentó después de no usarlo. Durante la utilización de los dos DDS y DOS los niveles de resistencia en el tracto respiratorio fueron bajos ($\leq 6\%$) para los 3 antibióticos, pero parecía incrementarse gradualmente con un aumento significativo solo para la resistencia a la ceftazidima ($p < 0.05$). Después de la suspensión del tratamiento las resistencias subieron hasta un nivel del 10% o superior. Los efectos sobre la ecología corroboraron los efectos beneficiosos sobre la resistencia antibiótica en pacientes individuales^{8,103}. En un trabajo realizado por de Smet et al⁹ se comparó DDS, DOS y cuidados estándar observándose que con DDS la resistencia antibiótica a aminoglucósidos, ceftazidima y ciprofloxacino fue menor. Oostdijk et al¹¹² estudiaron la efectividad de la DDS en la erradicación de las enterobacterias resistentes a cefalosporinas del intestino, entendiendo como resistentes a las enterobacterias resistentes a ceftazidima, cefotaxima o ceftriaxona, y entendiendo como resistentes a aminoglucósidos aquellas resistentes a tobramicina o gentamicina. El 73% de los pacientes colonizados con enterobacterias resistentes a cefalosporinas fueron descolonizados antes del alta de UMI. De las resistentes a aminoglucósidos el 62% de los pacientes fueron descolonizados. Concluyeron que la DDS podía erradicar con éxito las enterobacterias resistentes a cefalosporinas del tracto intestinal.

Silvestri et al¹¹³ en una Carta al Director en relación a los datos aportados por el estudio de Sudáfrica publicado por Brink y colaboradores⁷² en 2013, sobre la selección de *Klebsiella pneumoniae* con resistencia a colistina por el uso de DDS, comentaron que la dosis inadecuada de antimicrobianos enterales en el protocolo de DDS era responsable del fallo de la descolonización por *Klebsiella pneumoniae* y de que se

vuelva resistente a colistina. La dosis aplicada en ese estudio era tres veces menor que la recomendada que es de 2 millones de Unidades de colistina 4 veces al día. El fallo en descolonizar el intestino puede causar sobrecrecimiento, que es el condicionante ideal para el desarrollo de nuevos clones produciendo incrementos de la mutación espontánea lo que produce policlonalidad ¹¹⁴. Los bajos niveles de colistina en el intestino pueden eliminar clones sensibles pero favorecen que otros se vuelvan resistentes a colistina. Dada la discrepancia en estos datos y los descritos sobre policlonalidad se necesitan más estudios para evaluar el impacto de la DDS y la DOS sobre la resistencia a antibióticos, teniendo en cuenta estas consideraciones. Bassetti et al ¹¹⁵ sostienen, sin embargo, en una Carta al Editor en respuesta al anterior comentario, que en varios estudios ^{41,99} la DDS aumenta las resistencias. Piensan que en la era de la resistencia a los carbapenems, los antimicrobianos como la colistina y aminoglucósidos deben ser cuidadosamente utilizados y posiblemente evitados durante los brotes por BGN multirresistentes (MR).

En el estudio ya comentado anteriormente de Lübbert et al ⁹⁹ concluyeron que el protocolo aplicado de colistina y gentamicina durante 7 días no fue suficientemente efectivo para descolonizar y se asoció con un aumento de resistencias.

1.9. Infecciones hospitalarias después de tratamiento con DDS o DOS.

En un estudio realizado por De Jonge et al ⁸ observaron que en grupo con DDS 69 (15%) pacientes murieron en UMI comparado con 107 (23%) en el grupo control con tratamiento estándar (p: 0.002). La mortalidad hospitalaria fue menor en el grupo con DDS que en el grupo control (139 (24%) vs 146 (31%), p: 0.02). Se consideró que después del alta de UMI debería ocurrir un aumento de la incidencia de infecciones nosocomiales hospitalarias en pacientes que habían recibido DDS en la UMI. Así se

observó la incidencia de estas infecciones durante 14 días después del alta de UMI en dos hospitales universitarios por De Smet et al ¹¹⁶. Se valoraron tres grupos con DDS, DOS y cuidados estándares sin encontrar diferencias en las incidencias tras alta de UMI en las infecciones adquiridas en el hospital (IAH) por 1,000 días de riesgo que fueron 11.2, 12.9 y 8.3 en los pacientes que recibieron DDS (n = 296), DOS (n = 286) o cuidados estándares (n = 289). Entre los pacientes que murieron en el hospital tras alta de UMI (n = 58) 8 (14%) desarrollaron IAH tras alta de UMI; 3 de 21 tras DDS, 3 de 15 después de DOS y 2 de 22 tras cuidados estándares. Concluyeron que rechazaban la hipótesis de que un aumento de la tasa de infección después de alta de UMI, afecta el resultado clínico y tasas de mortalidad de los pacientes que han recibido DDS o DOS en la UMI, a pesar de una tendencia de más infecciones, especialmente infecciones de la herida quirúrgica superficial, en estos los pacientes después del alta de UMI.

1.10. Coste-eficiencia de la DDS

En la mayoría de los estudios de DDS los costes son reducidos incluyendo el coste por paciente que sobrevive ¹¹⁷. De Jonge et al ⁸ al valoraron el coste total de antibióticos, tópicos y sistémicos, que fue con DDS un 11% menor que en el grupo control. El grupo de pacientes tratados con DDS tuvieron una menor duración de VM. Estos resultados fueron también demostrados por un estudio multicéntrico comparando con control con un descenso de 11.9 % con DDS y 10,1% con DOS respectivamente de la dosis definida diaria de antibióticos ⁹. En un estudio de DOS, van Nieuwenhoven et al ¹¹⁸ observaron un ahorro significativo de alrededor de 2.000 dólares (\$) por paciente unido a la prevención de la NAVM. La agencia de Calidad del Departamento de Salud y Recursos Humanos ¹¹⁹ de EEUU considera a la DDS como un procedimiento barato, con un coste de menos de 10 euros (€)/día que reduce las infecciones nosocomiales y la mortalidad.

En un estudio realizado por García-San Vicente et al ¹²⁰ la repercusión de los cultivos de vigilancia parece verse compensada por una reducción del número de muestras diagnósticas como lavados broncoalveolares y hemocultivos.

En el ensayo de Madrid ²³ se observó una reducción de costes basada fundamentalmente en un acortamiento de la estancia de los supervivientes y una menor utilización de antibióticos sistémicos.

Un estudio de costes-efectividad realizado en 13 UMIs de Holanda ¹²¹ comparó cuidados estándares con DDS y DOS. Se incluyeron sólo los costes médicos directos ya utilizados en otros estudios previos ^{122,123}. Valoraron el coste desde el ingreso en UMI hasta el alta del hospital. Los Años de Vida Ganados (AVG) se consideraron una medida de efectividad. El pronóstico lo definió el Ratio de Incremento de Coste-Efectividad (RICE) expresado como coste por año de vida ganado. El informe holandés tenía como coste efectividad 20.000 € /AVG ^{124,125}. El precio de la medicación fue 0,87 € para DOS y DDS 10,48 € al día. Los costes totales por paciente fueron para cuidados estándares de 41.941 €, para DOS de 40.433 € y para DDS de 41.183 €. El RICE de DDS fue de 20.000 € por AVG. Por tanto el DOS y la DDS fueron más baratos y eficientes que los cuidados estándares.

Dado que la DDS ha demostrado reducción de infecciones nosocomiales se habla de coste-efectividad favorable. En EEUU se ha publicado recientemente un estudio ¹²⁶ a partir de una revisión de artículos publicados allí, que establece un coste de 46.000 \$ para las bacteriemias relacionadas por catéter (BRC) y 40.000 \$ para las NAVM.. Laupland et al ¹²⁷ encontraron que la media de exceso de estancia en UMI fue de 2 días y la estancia atribuible a la aparición de una bacteriemia fue de 13,5 días con un coste de 25,155 \$ por superviviente. Los pacientes que desarrollaron las BRC tuvieron más morbimortalidad y aumentaron significativamente los costes, lo que justifica las

medidas preventivas y programas de control para reducir el impacto de estas infecciones. En España el coste de infecciones se ha valorado por alargamiento de estancia en 12 días para las de BRC y 18,5 días para las NAVM ^{128,129}. Considerando que día de estancia de UMI cuesta 3010 € (datos del Ministerio de Sanidad 2010), se estima el coste de las BRC en 36,120 € ¹³⁰ y de las NAVM en 57.405 € ¹²⁸. El coste de la DDS completa es de 15 € día, por lo que tiene un coste inferior a los cuidados estándares. Sobre infecciones urinarias nosocomiales existen datos publicados por Douglas Scott ¹³¹, economista del CDC, quién ajustó los costos por el índice de consumidor urbano americano, al dólar de 2007 y el valor ajustado más bajo para la Infección en el herida quirúrgica (IHQ), fue de 11.874 \$ y el estimado más alto de 34.670 \$; para las NAVM un mínimo estimado de 19.633 \$ y un máximo estimado de 28.508 \$; para las BRC un mínimo estimado de 7.288 \$ y un máximo de 29.156 \$ y la infección en el tracto urinario una estimación que osciló entre 862 \$ y 9.124 \$.Cifras que permiten hacer ejercicios sobre costos institucionales de la prevención y tratamiento de las infecciones nosocomiales. Dijksman et al ¹³² compararon el uso de la DDS para cirugía gastrointestinal electiva, comparado con placebo observando que era menos caro y económicamente más eficiente en la reducción del número de complicaciones infecciosas. Con DDS el coste fue de 12.301 € y con placebo 14.635 €. El incremento del ratio coste-efectividad para prevenir la aparición de ≥ 1 complicaciones infecciosas por pacientes fue -23.164 euros, indicando la superioridad de la DDS sobre placebo.

1.11. Efectos adversos de la DDS.

Se ha descrito como complicación de la aplicación oral de pasta y de la solución enteral la obstrucción de esófago o yeyuno ^{9,133}. Esta complicación puede ser evitada con un control adecuado de la higiene oral. En un estudio de Barret et al ¹³⁴ en que

compararon pacientes pediátricos quemados graves, 11 recibieron DDS y 12 placebo, encontraron una mayor incidencia de diarrea ($p: 0,003$) en el grupo que recibió DDS.

1.12. Utilización de la DDS en grupos específicos de pacientes.

Existe alguna evidencia que la DDS puede que no sea de igual de efectivo en todos los grupos de pacientes. En un meta-análisis se observó que en pacientes quirúrgicos aumentó la eficacia de la DDS ¹³⁵. Sin embargo en otros estudios no ha sido así ¹³⁴. En un estudio multicéntrico holandés de Melsen et al ¹³⁶ vieron que comparado con cuidados estándares, la OR para la mortalidad fueron similares en los pacientes quirúrgicos y no quirúrgicos tratados con DDS, pero con una reducción significativa en la duración de la ventilación mecánica, la estancia en UMI, y la estancia en el hospital en los pacientes quirúrgicos. Petros et al ¹³⁷ examinó el impacto de la DDS en niños de UMI sobre morbilidad y mortalidad. Incluyó 4 ECAs y obtuvo disminución significativa de los niños que desarrollaron neumonía, que pasó del 9,7% sin DDS al 2,9% con DDS con OR 0.31; 95% IC: 0.11-0.87; $p: 0.027$.

La DDS se ha utilizado en grupos de pacientes específicos como quemados ^{134,138}; traumáticos ^{13,139-142}, post-operados de trasplante hepático ¹⁴³⁻¹⁴⁷, de cirugía cardiaca ¹⁴⁸⁻¹⁵⁰, cirugía esofágica ¹⁵¹⁻¹⁵³, cirugía pancreática ¹⁵⁴, cirugía gastrointestinal electiva ¹⁵⁵; en UMIs pediátricas ^{137,156-158}, UMIs quirúrgicas ^{16,136,159-162}, y ACV ¹⁶³. Un meta-análisis de mortalidad en quemados ¹³⁸ demostró disminución significativa de la mortalidad en 78% (OR 0.22; 95% IC: 0.12-0.43). Los resultados de los subgrupos demostraron en su mayoría la eficacia de la DDS para reducir infecciones relacionadas con dispositivos o para disminuir las tasas de las endotoxemias, aunque en pocos casos se pudo determinar el impacto sobre la mortalidad. La reducción no fue significativa cuando se analizaron todas las infecciones juntas, probablemente por el número de

patógenos que nos son erradicados por la DDS como enterococos o ECN. También por el pequeño tamaño muestral de estos estudios que puede explicar que la mortalidad no se reduzca de forma significativa. En un trabajo holandés ¹⁶⁴ donde incluyeron 124 con síndromes de Guillain Barré que precisaron VM, encontraron que la DDS redujo la duración de la VM desde 42 días (rango intercuartílico (RIQ) 25-77) sin DDS a 29 días (RIQ 17-45) con DDS, probablemente por prevenir la NAVM. La OR para duración de VM >35 días en la DDS frente a sin DDS fue 0.37;95% IC :0.17-0.77.

El motivo por el que se han seleccionado subpoblaciones para los estudios se debe a que se han realizado en UMI de especialidades en que la mayoría presentan una patología común. Otro de los argumentos que justifica la selección de poblaciones es conseguir los efectos beneficiosos de la DDS como es la disminución de infecciones y evitar el desarrollo de flora MR o de incrementar la concentración mínima inhibitoria (CMI) de gérmenes en esas unidades. En publicaciones recientes se habla de un aumento de las CMI de colistina frente a GMR de difícil tratamiento ^{41,72}. Otros piensan que el uso de la DDS en grupos de alto riesgo de infecciones podría disminuir las infecciones hospitalarias tras el alta de UMI, aunque existe un estudio que demuestra un aumento de las infecciones en concreto las IHQ ¹¹⁶, como ya hemos descrito previamente.

1.13. Aplicación de la DDS a una población universal

La DDS ha demostrado efectividad para aplicarlo a pacientes de riesgo, o sea, a todos aquéllos que precisen de VM por más de 48 horas. Se ha demostrado que su aplicación tiene capacidad para disminuir las infecciones nosocomiales sobre todo neumonías y bacteriemias, además de la mortalidad ^{8,51,53}. Recientemente se ha publicado un estudio aleatorizado ¹¹¹ comparando tres estrategias para prevenir las infecciones por SAMR en UMI. Una es la aplicación a todos los pacientes de

descolonización nasal con mupirocina e higiene diaria con gasas impregnadas en clorhexidina, otra DDS sólo a pacientes con colonización por SAMR, y por último otro grupo que siguió las normas habituales de detección y aislamiento sin ninguna intervención. La de aplicación universal fue la que obtuvo mayor reducción de las infecciones. Este estudio demuestra que la aplicación universal de una estrategia preventiva se asocia a una reducción de las infecciones que se quiere controlar, mientras que la aplicación en una subpoblación de riesgo no consigue el objetivo buscado.

- ***¿Por qué la DDS no es ampliamente empleada?***

A pesar de las evidencias que demuestran una disminución significativa en la morbilidad y la mortalidad sin aumento de las resistencias la DDS no se aplica de forma rutinaria en la práctica clínica. Dos encuestas recientes sobre el uso de la DDS revelan que se utiliza de forma habitual sólo sobre un 5% ^{165,166} de las UMIs de Reino Unido, y el 17% de las registradas en el Registro Europeo de Cuidados Intensivos (ERIC database) la mayoría de Alemania y Holanda ¹⁶⁷. La razón más habitualmente citada para no utilizarla (83%) es la creencia, entre los intensivistas del Reino Unido de que existe poca o ninguna evidencia sobre su eficacia. En España según los datos del registro ENVIN-UCI en 2012, en las UMIs españolas, se indicó la DDS en el 6,7% de los pacientes que precisaron VM más de 24 horas, y en el 8,9 de los días en los que se empleó VM ¹⁶⁸. Sin embargo continúa aumentando el uso de antimicrobianos sistémicos. Según el informe EPINE 2012 ⁴ ha sido de 45,7%, que es de los más altos de la Unión Europea, con una alta prescripción de carbapenems tanto en infecciones nosocomiales como comunitarias, El control y la disminución del uso de antimicrobianos debe ser uno de los objetivos para luchar contra las resistencias La razón más importante por la cual

la DDS no se usa de forma generalizada parece radicar en opiniones que no se basan en la evidencia específica.

El motivo para explicar esta idea equivocada es multifactorial. Sin embargo, el amplio desacuerdo entre los expertos ha sido un factor importante en esta confusión ^{6,8,9,39,41,56,58,72,98,106,165,168-170}. Lo mismo ocurrió con el trabajo histórico de Semmelweis, en el que se enfatizaba el papel del lavado de las manos en la prevención de la sepsis puerperal y que fue manifiestamente rechazado por Virchow, patólogo experto en ese momento ¹⁷¹.

Experiencias previas con los agentes trombolíticos muestran patrones similares con un tiempo indeseable entre la aparición de la evidencia y la recomendación de los expertos. La estreptoquinasa había mostrado una reducción en la mortalidad del infarto de miocardio de un 20% en el año 1975. En las siguientes dos décadas, 14 revisiones obviaron mencionar la estreptoquinasa o la consideraron todavía en fase experimental ¹⁷², hasta que finalmente los agentes trombolíticos se emplearon de manera rutinaria en el tratamiento del infarto agudo de miocardio.

La preocupación de los expertos sobre la aparición de resistencia a los antimicrobianos está basada en un bajo nivel de evidencia, pero ha dificultado la implantación de la DDS ²⁸. Los expertos europeos y americanos exponen que la objeción más importante para el uso generalizado de la DDS es su efecto desconocido sobre la resistencia a antibióticos a largo plazo ^{173,174}. Se refieren de forma invariable a sus propios artículos de revisión ⁸³. Todas las revisiones incluyen ECA que fueron realizados en UMI con endemia de SAMR en el momento del ensayo, aunque sólo existe una tendencia a un aumento de infecciones por SAMR en los pacientes que recibieron DDS ^{14,106,139,170,175,176}. Un aumento de resistencia de los CGPs sólo se ha visto cuando se

incluyeron el estado de portador y las infecciones causadas por microorganismos de baja patogenicidad, como los enterococos y los ECNs. Claramente, la neumonía causada por estos microorganismos de baja patogenicidad es extremadamente rara. Igualmente, las autoridades influyentes como el Center for Disease Control and Prevention (CDC) no recomendaban la DDS por la preocupación ante el desarrollo de resistencias a antibióticos ¹⁷⁷.

Además, el CDC considera a la DDS como una estrategia de alto coste, más de 50 euros ¹⁷⁸, aunque como hemos mencionado anteriormente el coste estimado oscila entre 6 y 15 euros por paciente y día. Estas guías no están basadas en ECA sino en la opinión de un grupo de expertos. La Medicina Basada en la Evidencia (MBE) está siendo utilizada por grupos americanos y canadienses para desarrollar guías de práctica clínica para la prevención de la NAVM ^{27,179}. El grupo americano concluye que la DDS no está recomendada porque existe amplia evidencia que sugiere que su uso puede incrementar la resistencia a antibióticos ²⁸. Para apoyar esa conclusión los autores citan dos revisiones de autores que han escrito de forma repetida en contra de la DDS ^{169,180}.

Así Vincent ⁸³ no recomienda su uso por no tener datos sobre la aparición de resistencias a largo plazo. Hay dos ECA ^{14,181} que reportan un incremento significativo de la resistencia en los microorganismos BGNA pero el denominador fueron muestras o infecciones y no pacientes. Las infecciones exógenas no se controlan con la DDS. En una unidad respiratoria con un alto porcentaje de pacientes con traqueostomía mientras participaban en un ECA sobre DDS ¹⁸² se observó un incremento transitorio en las infecciones exógenas de vías aéreas bajas por el *Acinetobacter baumannii*. Esta observación de que la proporción de infecciones exógenas en los ensayos con DDS se incrementa con respecto a la reducción de infecciones endógenas es bien conocida. Este hallazgo transitorio se usa de forma repetida para mostrar que la DDS incrementa

la resistencia antibiótica de los BGNA¹⁶⁹. Además en 2014 un artículo de revisión sobre resistencia de colistina en la *Klebsiella pneumoniae*¹⁸³ expuso que el uso de colistina para la DDS no sólo falló para prevenir la colonización por enterobacterias productoras de BLEE, sino que aumentaron la resistencia a colistina, refiriéndose al trabajo de Halaby et al⁴¹. Bassetti et al¹⁸⁴ describieron en un estudio también que tanto por la colistina oral, como parte de la DDS, y también por los efectos ecológicos del protocolo, se produjo un aumento de la resistencia a colistina en BGNs.

La DDS no se recomendó por una comisión de expertos seleccionados para el *Canadian Critical Care Trials Group* y la *Canadian Critical Care Society* debido a su falta de seguridad en cuanto a aparición de resistencias a antimicrobianos y a su coste²⁷. La comisión decidió evaluar sólo los meta-análisis y no los ECA sobre la DDS, ninguno de los cuales proporciona una relación entre DDS y resistencia a antimicrobianos. Es cierto que la relación coste-efectividad de la DDS no está adecuadamente evaluada, pero los costes no deberían preocupar si tenemos en cuenta que una maniobra de 6 a 15 euros reduce las tasas de neumonías un 65% y la mortalidad en un 22%, sin aparición de resistencia a antimicrobianos en pacientes no seleccionados de la UMI. La conclusión de la comisión canadiense paradójicamente no estuvo, una vez más, basada en la evidencia científica mediante ECA sino en la opinión de expertos. De igual forma, la afirmación de que la resistencia a antibióticos es un problema con la DDS es inapropiada porque no se apoya en un análisis basado en la evidencia. Además recientemente la DDS ha sido definida como la peor maniobra para la prevención de la NAVM por un grupo de expertos, aunque ninguno de ellos ha publicado nunca sobre DDS¹⁸⁵.

Desde el principio, la DDS ha tenido una prensa frecuentemente desfavorable. Efectivamente, la primera *European Consensus Conference* en París, Francia, en 1992¹⁸⁶, fue el escenario para el inicio de la vertiente en contra del uso de la DDS. De la misma forma, aunque la DDS ha figurado de forma regular en el programa del *International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine (ISICEM)* en Bruselas, Bélgica, desde 1987, en pocas ocasiones (1988, 1990, 2003) fueron invitados conferenciantes con una visión favorable de la DDS.

Por otra parte, la menor reputación de la DDS también se debe a una mayor aceptación para la publicación de manuscritos que muestran resultados desfavorables; de los ECA sobre la DDS, seis que no muestran beneficio fueron publicados en revistas de alto impacto^{14,139,170,175,176}. Un ejemplo fue la publicación en el *New England Journal of Medicine* de un estudio no controlado donde el 10% de la población estudiada desarrolló neumonía por enterococo¹⁸⁷. Debe cuestionarse si hay que tomar en consideración una incidencia tan alta de neumonía causada por un microorganismo de baja patogenicidad que raramente causa este tipo de infección.

La DDS también tiene estudios controvertidos respecto a su efecto sobre la mortalidad. Un estudio realizado en Milán con DDS por la Cochrane tuvo un impacto significativo sobre la mortalidad⁶³ (OR 0.80; 95% IC: 0.67 to 0.97), pero después otro meta-análisis se publicó en una revista americana de alto impacto con resultados opuestos¹⁸⁸. Ha sido preciso hacer 4 meta-análisis y dos ECAs para convencer del impacto de la DDS sobre la mortalidad a los líderes de opinión. Recientemente el Instituto Nacional de la Salud y la Excelencia (NICE) aunque admitió el impacto de la DDS sobre la mortalidad y la morbilidad, no apoyó la DDS y comentando los pocos estudios que se ha realizado en Reino Unido y por tanto no reflejando la práctica habitual del NICE¹⁸⁹.

En contraste se han descrito las intervenciones que reducen la mortalidad en UMI y entre ellas destaca la DDS con grado de evidencia A^{15,16,190} (Tabla 5).

TABLA 5. Intervenciones que reducen la mortalidad en la UMI.

Intervención	Riesgo relativo (IC 95%)	Reducción absoluta de la mortalidad (%) (IC 95%)	Nº necesario de pacientes a tratar	Grado de recomendación
Volumen tidal bajo ⁽¹⁹¹⁾	0,78 (0,65 a 0,93)	8,8 (2,4 a 15,3)	11	B
Tratamiento intensivo con insulina ⁽¹⁹²⁾	0,44 (0,36 a 0,81)	3,7 (1,3 a 6,1)	27	B
Esteroides ⁽¹⁹³⁾	0,90 (0,74 a 1,09)	6,4 (-4,8 a 17,6)	16	B
Descontaminación digestiva selectiva ⁽¹⁵⁾	0,65 (0,49 a 0,85)	8,1 (3,1 a 13,0)	21	A

IC 95%: intervalo de confianza al 95%; N°: número.

Así mismo la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC) ha publicado los Indicadores de Calidad en la UMI en 2011¹⁹⁴, y el número 17 es la utilización de la DDS, mostrando por lo tanto acuerdo en función de la MBE de la utilización de la DDS en España. De hecho ha sido una estrategia altamente recomendada dentro del Proyecto Nacional de Calidad para la disminución de la neumonía nosocomial en UMI denominada Neumonía Zero¹²⁸.

La DDS implica una carga de trabajo adicional a la UMI. Obtener cultivos de vigilancia y aplicar la pasta y la solución digestiva se considera una dificultad para su implantación, que necesita de líderes con interés en su utilización, sobre todo con capacidad para crear entusiasmo por el trabajo bien hecho entre el personal.

Es necesario también disponer de un Servicio de Microbiología que asuma el exceso de carga de trabajo inicial ¹⁹⁵, aunque posteriormente la disminución de las tasas de infecciones, el menor uso de antibióticos y la disminución de los GMR compensa el esfuerzo inicial ^{9,56}.

La DDS no ha sido tampoco promocionada por la empresa farmacéutica, posiblemente porque no se obtienen excesivos beneficios con el uso de agentes como la cefotaxima, polimixina E, tobramicina y anfotericina B, que son baratos y sin patentes. Además, la DDS no tiene una presentación oficial y no está comercializada de la manera clásica para el clínico. No se encuentra fácilmente en farmacia la pasta o gel de la DDS. Por tanto, la aplicación de la DDS supone un mayor esfuerzo en términos de compromiso y monitorización por el equipo de la UMI, que la simple administración del último antibiótico que ha salido en el mercado. El ejemplo más reciente es la *Surviving Sepsis Campaign* que recomienda todas las intervenciones basadas en la evidencia que reducen la mortalidad, excepto la DDS. Ésta, con un coste de 6 a 15 euros, es a día de hoy considerada por el CDC ¹⁷⁸ y los expertos de la comisión canadiense ²⁷ como una estrategia cara, mientras que en su día la *Surviving Sepsis Campaign* no tuvo problemas en recomendar la proteína C activada (dotrecogina alfa activada), ya retirada del mercado con un coste de 7.000 euros por paciente⁷⁸.

A pesar de las opiniones contra el uso de la DDS las sociedades e instituciones europeas ¹⁹⁶ y de Estados Unidos ¹⁹⁷ reconocieron que la DDS es la intervención mejor evaluada en UMI para reducir la morbilidad y mortalidad. La *Agency for Healthcare Research and Quality of the US Department for Health and Human Services* consideró que la DDS era una maniobra barata¹⁹⁷.

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

- **Objetivo principal:**

1.- El objetivo principal de la investigación es evaluar la reducción de las infecciones nosocomiales, es decir de las NAVM, de las infecciones urinarias, de las bacteriemias primarias y de las BRC. y bacteriemias secundarias, entre dos cohortes de pacientes críticos ingresados en UMI y con indicación de la DDS, resultantes de comparar un año antes con otro después del inicio de la misma.

El objetivo, por tanto, es evaluar la disminución de las tasa de infecciones nosocomiales y, muy en especial, de la NAVM por la importante morbi-mortalidad asociada a la misma, ya que se considera una complicación mayor en la práctica de la Medicina Intensiva. En el informe ENVIN-HELICS 2012 ⁶ en el que participamos la mayoría de las UMIs de España, la tasa de NAVM fue de 12 episodios/ 1000 días de VM en el año 2011 y los gérmenes, más frecuentemente encontrados en el 34% de los casos, fueron la *Pseudomonas aeruginosa*, el SAMR y el *Acinetobacter spp.* Asimismo, la resistencia a antibióticos carbapenémicos en la *Pseudomonas aeruginosa* y en el *Acinetobacter spp* ha llegado a ser el 34,65 y el 66,3%, respectivamente.

Además, es muy preocupante la aparición reciente de Enterobacterias resistentes a carbapenem portadoras de BLEE y CPNs y de SAMR resistente a linezolid. Todo ello genera un problema muy serio de multirresistencia extrema o incluso panresistencia a antimicrobianos lo que complica enormemente el manejo actual de los pacientes críticos, en las áreas hospitalarias donde se les atiende.

- **Como objetivos secundarios:**

2.- Se ha discutido en la literatura que la DDS puede aumentar la resistencia de gérmenes a los antibióticos. Es pues, otro de los objetivos secundarios del estudio evaluar si la utilización de DDS aumenta o no las infecciones por GMR y su tasa (número de infecciones por GMR/1000 días de estancia o ingreso en UMI).

3- Valorar así mismo los subgrupos de GMR y si la reducción de alguno de los subgrupos es significativa tras la aplicación de DDS.

4- Analizar la aparición o no de infección por *Clostridium difficile*.

5.- Analizar el porcentaje de pacientes con infecciones con DDS con colonización sensible y resistente a tobramicina y/o colistina.

6.- Estudiar la tasa de resistencia (número pacientes con muestras resistentes/ 1000 estancias) a colistina y/o tobramicina tras la aplicación de DDS.

7.- Valorar si existe cambio en los gérmenes causantes de las infecciones nosocomiales más frecuentes, antes y después de la aplicación de la DDS.

8.- Conocer el porcentaje de los pacientes con infecciones exógenas y endógenas primarias y secundarias.

9.- El coste/eficiencia de su aplicación está cuestionado. Valoraremos, por tanto en nuestro estudio, como otro objetivo secundario, el consumo de antibióticos y el impacto de los mismos sobre el coste, ya que existen diversos estudios como el mencionado "Ensayo de Madrid" ²³, que observó una reducción de costes basado en el acortamiento de la estancia y del uso de antibióticos.

Estudiaremos asimismo el ahorro en los costes en la prevención del desarrollo de infecciones. Laupland et al ¹²⁷ encontraron que la media de exceso de estancia en UMI fue de 2 días y la estancia atribuible a la aparición de una bacteriemia fue de 13,5 días con un coste de 25,155 \$ por superviviente que será el valor que usaremos para calcular coste por bacteriemia secundaria en nuestro estudio. Para las NAVM y las BRC el coste que emplearemos será según datos del Ministerio de Sanidad en 2010 por día de estancia ya explicados previamente para las BRC de 36,120 € ¹³⁰ y para las NAVM de 57.405 ¹²⁸ €. Para calcular el coste de las infecciones urinarias realizaremos la estimación del coste calculado por Douglas Scott ¹³¹, siendo preciso aclarar que nosotros utilizaremos el valor más bajo de 862 \$.

3. MATERIAL Y MÉTODO

3. MATERIAL Y MÉTODO

Nuestro estudio se realizó en nuestra UMI polivalente médico-quirúrgica de 30 camas. Se compararon de forma prospectiva dos cohortes consecutivas. La primera, estudia la población de pacientes ingresados en nuestra UMI desde el 1 octubre de 2010 al 30 septiembre de 2011, que desarrollaron infecciones nosocomiales, concretamente, NAVM, bacteriemias primarias y BRC, bacteriemias secundarias a otros focos e infecciones urinarias. La segunda cohorte, estudia a los pacientes ingresados en UMI desde el 1 de octubre 2011 al 30 septiembre de 2012, a los que se les aplicó DDS y que desarrollaron las infecciones nosocomiales antes citadas.

3.1. Indicación de la DDS.

La DDS se aplicó a aquellos pacientes que se esperaba iban a necesitar VM por más de 48 horas o no requerían VM pero:

- 1.- Tenían pancreatitis grave.
- 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.- Los pacientes que presentan GMR al ingreso.

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

3.2. Composición de la DDS.

Se administran 14 ml de solución enteral de **DDS estándar** cada 8 horas con 140 mg 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 8 horas aplicamos 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 daría los 14 ml de la 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 20 mg de colistina al 2%, 30 mg de tobramicina al 3%, 20 mg de nistatina al 2% y 40 mg de vancomicina al 4%. Se utilizaron supositorios con la composición similar a la solución enteral en pacientes con íleo y en los que persistía la colonización rectal a pesar de aplicación adecuada de la DDS (ver figuras 1,2 y 3).

Figura 1. Componentes de DDS. Soluciones y pasta orofaríngeas estándar y mixta.



Figura 2. Componentes de DDS: pastas orofaríngeas.



Figura 3. Supositorios de DDS.



3.3. Protocolo de DDS.

La aplicación de la DDS se hizo según el siguiente protocolo de enfermería:

3.3.1. Pauta de administración.

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.
- Esta técnica la realizará la enfermera y la auxiliar de enfermería responsables 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 como en el caso anterior.

NOTA: Esta técnica la realizará 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 mililitros (ml) de agua.
- Dejarla pinzada 30 minutos.

- Conectar la SNG a bolsa o a 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 e intestinal:

- Parar la infusión de la nutrición enteral 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), ½ h. antes del desayuno (9 horas), merienda (17 horas) y noche (23 horas)
- Administrar la pasta después de las comidas y el lavado de dientes.
- Tanto la pasta como la solución digestiva deberán estar edulcoradas.

e. Pacientes con ileostomía:

- Si el paciente porta ileostomía se administrará la mitad de la solución digestiva por sonda nasogástrica y la otra mitad por ileostomía.

- f. Paciente con íleo y/o existía persistencia de la colonización rectal a pesar de aplicar la solución de DDS de forma adecuada se utilizará supositorios con composición equivalente a la solución enteral estándar que se aplicarán cada 12 horas.

3.3.2. Conservación de la DDS.

Las preparaciones de DDS permanecerán en el frigorífico entre 2 y 8 grados centígrados, hasta que se comiencen a utilizar. Una vez abiertas dejar las DDS en las habitaciones de cada paciente.

3.3.3. Incompatibilidades.

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

3.4. Seguimiento microbiológico.

Se tomarán muestras de exudados orofaríngeos y rectales al ingreso así como de traqueostoma, 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 se enuncian a continuación:

1. Tipo de torundas.

Cuando las muestras se van a enviar a microbiología en unos minutos se utilizarán las torundas secas.

Cuando las muestras se vayan a enviar al día siguiente (turnos de tarde, noche o festivos) se utilizarán las torundas con gel.

2. Envío al Servicio de Microbiología.

Se enviarán las torundas lo más pronto posible tras la extracción. Si el laboratorio de Microbiología está cerrado, las torundas se guardarán a *temperatura ambiente* y se enviarán en la primera mañana posterior en que esté abierto el laboratorio de Microbiología.

Se tomarán cultivos, si clínicamente estuviera indicado, por sospecha de infección. Si creciera SAMR en exudado o cultivo se le aplicará, hasta el alta de UMI, DDS mixta y aislamiento de contacto. Si los cultivos no tuvieran SAMR se pasará a administrar DDS estándar.

3.5. Otras medidas aplicadas.

Se tomarán medidas higiénicas en ambos periodos (lavados orales con clorhexidina 0,2 % cada 8 horas y lavados de manos, uso adecuado de guantes, aspiración traqueal estéril, limpieza adecuada de la UMI).

Todos los pacientes deben mantener el cabecero de la cama a 30-45 grados. Se controlará la presión del neumotaponamiento del tubo endotraqueal o de la cánula de traqueostomía cada 8 horas manteniéndolo en presiones que oscilen entre 20-30 milímetros de mercurio (mmHg), salvo pacientes con traqueomalacia, con el objetivo de evitar escape y por tanto evitar la broncoaspiración.

Antes del lavado oral con clorhexidina 0,2% se procederá a la comprobación del neumotaponamiento y posteriormente se aplicará la pasta de DDS correspondiente.

3.6. Pruebas de sensibilidad.

Las pruebas de sensibilidad a los antimicrobianos se realizarán mediante el sistema Wider ¹⁹⁸ (Soria Melguizo Francisco, España, fabricado por Dade Behring Inc, West Sacramento, CA), un dispositivo de procesamiento de imágenes asistido por ordenador adaptado para leer e interpretar los paneles de microdilución. Hemos utilizado los criterios de susceptibilidad y resistencia a los antibióticos propuestas por el grupo MENSURA ¹⁹⁹.

3.7. Criterios de definición de GMR.

Los siguientes criterios se han utilizado para definir GMR:

SAMR: Para todos los casos en los que el enfermo haya presentado infección por SAMR durante su estancia en UMI.

ERV: Para todos los casos en los que el enfermo haya presentado infección por ERV durante su estancia en UMI.

Pseudomonas MR: Para todos los casos en los que el enfermo haya presentado infección por *Pseudomonas* con resistencia **a 3 o más** familias de antibióticos.

Acinetobacter spp: Para todos los casos en los que el enfermo haya presentado infección por *Acinetobacter sp.* durante su estancia en la UMI.

Betalactamasa de espectro extendido (BLEE). Para todos los casos en los que el enfermo haya presentado infección por microorganismos productores de betalactamasa de espectro extendido durante su estancia en la UMI.

BGN MR: Para todos los casos en los que el enfermo haya presentado infección por BGN con resistencia **a 3 o más familias** de antibióticos.

Clostridium difficile: Para todos los casos que en los que el enfermo presente infección por *C. difficile* determinado por los métodos microbiológicos habituales y que requiera aislamiento y tratamiento.

3.8. Criterios diagnósticos de infecciones nosocomiales.

Para diagnosticar las infecciones nosocomiales se utilizaron los criterios de la CDC los criterios modificados según programa ENVIN-HELICS para la neumonía nosocomial²⁰⁰.

Definimos como ***Infección adquirida en UMI*** es aquella que ocurre tras 48 de estancia en UMI.

Definición de caso de bacteriemia

- **Se considera una sola opción:**

Un hemocultivo positivo para un patógeno reconocido, que el paciente presenta al menos uno de los siguientes signos o síntomas: fiebre (>38° 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) además de síntomas clínicos.

Contaminantes cutáneos: ECN (epidermidis, saprophyticus, etc), *Micrococcus* sp., *Propionibacterium acnes*, *Bacillus* sp., *Corynebacterium* sp.

Bacteriemia secundaria a infección por catéter (Bacteriemia Relacionada con Catéter).

Bacteriemia (o funguemia) relacionada con catéter (diagnóstico tras retirada del mismo): 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 ECN se exigirá el aislamiento del microorganismo al menos en dos 2 frascos de hemocultivos periféricos.

Bacteriemia (o funguemia) relacionada con catéter (diagnóstico sin retirada de la línea venosa): 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.

Bacteremia secundaria.

Bacteriemia (o funguemia) 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:

- a) Coincidencia entre los microorganismos aislados en el foco de infección y en el hemocultivo
- b) 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)
- c) La bacteriemia relacionada con los líquidos de infusión se considera secundaria

Bacteriemia primaria o de foco desconocido.

Episodio de bacteriemia en el que no es posible identificar ningún foco (catéter u otros focos).

Definición de neumonía adquirida en UMI

En pacientes sin enfermedad cardíaca o pulmonar basta con una placa de tórax o una TAC positivos. Dos o más sucesivas radiografías de tórax o TAC con una imagen sugestiva de neumonía para pacientes con enfermedad cardíaca 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)
- 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:**a- Diagnóstico bacteriológico realizado mediante:**

1.- Cultivo cuantitativo positivo a partir de una muestra minimamente contaminada del TRI..... (N1)

- Lavado broncoalveolar (LBA) con un punto de corte de $\geq 10^4$ unidades formadoras de colonias (UFC)/ml ó $\geq 5 \%$ 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 punto de corte de $\geq 10^3$ UFC/ml.
- Aspirado distal protegido (ADP) con un punto de corte de $\geq 10^3$ UFC/ml.

2.- Cultivo cuantitativo positivo a partir de una muestra posiblemente contaminada del TRI(N2)

- Cultivo cuantitativo de muestra del TRI (aspirado endotraqueal) con un punto de corte de 10^6 UFC/ml.

b- 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.
- Examen directo positivo o cultivo positivo de secreciones bronquiales o tejido.
- Seroconversión (virus influenza, *Legionella*, *Chlamydia*).
- Detección de antígenos en orina (*Legionella* o neumococo).

c- Otros

Cultivo positivo de esputo o no-cuantitativo de muestra de TRI..... (N4)

Sin microbiología positiva..... (N5)

Algunas etiologías son muy improbables como causantes de infección y su aislamiento en muestras respiratorias corresponde en realidad a colonizaciones. Estos patógenos son en general cualquier especie de *Cándida*²⁰¹ (independientemente de su concentración en la muestra respiratoria), ECN y el resto de los contaminantes de piel.

Definición de caso de Infección Urinaria asociada a sondaje urinario

Los signos clínicos y/o microbiológicos necesarios para el diagnóstico de Infección Urinaria no deben estar presentes ni en periodo de incubación en el momento del sondaje urinario.

- **Criterios clínicos:** Debe de cumplir al menos uno de los siguientes síntomas o signos:

a) Fiebre > 38°.

b) Tensión en zona suprapúbica o urgencia urinaria.

c) Piuria: 10 leucocitos/mL. o leucocitos /mL a la inspección de una muestra de orina no centrifugada con un objetivo de gran aumento.

- **Criterios microbiológicos:**

a) Paciente **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.

3.9. Aislamiento de los pacientes.

Se procedió al aislamiento bien de contacto o respiratorio a aquellos pacientes con exudados positivos para GMR de acuerdo con los criterios aplicados por el Servicio de Medicina Preventiva de nuestro Hospital. Se aislaron pacientes con colonización o infección por *Klebsiella pneumoniae* BLEE positivo, gérmenes con metalobetalactamasas positivas incluidas CPN, SAMR, *Clostridium difficile* además de tuberculosis.

Se retirará el aislamiento tras dos exudados o muestras consecutivas negativas salvo si es SAMR, en cuyo caso que se mantendrá hasta el alta.

3.10. Método estadístico

Para cada uno de los grupos, las variables categóricas se resumieron en frecuencias y porcentajes y las numéricas en medias y desviaciones estándar (DS) o en medianas y RIQ. Los porcentajes se compararon, según procediera, con el test X^2 o el test exacto de Fisher, las medias con el t-test y las medianas con el test de Wilcoxon para muestras independientes. Se obtuvieron asimismo, para cada uno de los grupos de estudio las incidencias de eventos de NAVM por 1000 días de VM, bacteriemias primarias y asociadas a CVC, por 1000 días de CVC, bacteriemias secundarias a otros focos por 1000 días de estancia, infecciones urinarias asociadas a sonda vesical por 1000 días de sonda vesical y número de infecciones por GMR por 1000 días de estancia. Se compararon mediante el riesgo de incidencias, el cual se estimó mediante un intervalo de confianza al 95%. Un contraste de hipótesis se consideró estadísticamente significativo cuando el correspondiente p-valor fue inferior a 0.05.

3.11. Análisis de los datos.

Se compararon datos demográficos como edad, sexo, Apache II, GCS, tipo de ingreso y factores de riesgo para desarrollo de infecciones, así como tasas de infecciones nosocomiales y de resistencias a antibióticos e infecciones por *Clostridium difficile*.

Se clasificaron las infecciones en el grupo de DDS como primarias o secundarias endógenas, y exógenas, y en las colonizaciones se valorará su resistencia o no a los antibióticos tópicos aplicados o no. Además, se estudiaron las etiologías de las infecciones comparando ambas cohortes para valorar la evolución de las resistencias.

En las NAVM valoramos también los criterios diagnósticos utilizados y la clasificación de la NAVM de N1 a N5 en ambos cohortes.

3.12. Coste-eficiencia.

Se compararon los consumos de antibióticos en ambos cohortes por gramos y por Dosis Definida Diaria de antibióticos (DDD)/100 días de estancia en UMI. Se valoró el coste de éstos en ambos periodos así como el gasto de la DDS global. El coste en nuestro hospital por paciente y día de la aplicación de DDS estándar fue de 13,03 euros/día y de DDS mixta 22,35 €. Para calcular el ahorro por episodio de bacteriemia utilizaremos el coste descrito por Laupland et al ¹²⁷ que encontraron que la estancia atribuible a la aparición de una bacteriemia fue de 13,5 días con un coste de 25,155 \$ por superviviente. También se calculó el ahorro, considerando que el coste de un día de estancia de UMI es de 3010 € (datos del Ministerio de Sanidad 2010), y por tanto el de una BRC era de 36,120 € ¹³⁰ y de una NAVM era de 57.405 € ¹²⁸, según lo descrito

previamente. Para calcular el coste de las infecciones urinarias realizaremos la estimación del coste calculado por Douglas Scott ¹³¹, siendo preciso aclarar que nosotros utilizaremos el valor más bajo de 862 \$

4. RESULTADOS

4. RESULTADOS

Se analizaron 110 pacientes ingresados desde el 1 de octubre de 2010 a 30 septiembre de 2011 que presentaron NAVM, infección urinaria asociada a sonda vesical, bacteriemias primarias y BRC, y bacteriemias secundarias a otros focos. Se, compararon con los 55 pacientes del total de 522 ingresados desde el 1 de octubre de 2011 a 30 septiembre de 2012 que cumplían criterios para aplicar DDS, que desarrollaron las infecciones descritas. Durante este periodo ingresaron 1385 pacientes con más de 48 horas de estancia.

4.1. *Análisis univariado de datos demográficos e infecciones.*

Se analizaron datos demográficos como edad, sexo, scores como APACHE II y GCS, tipo de ingreso en UMI, los días de estancia, mortalidad alta, factores de riesgo para desarrollo infecciones como neutropenia, inmunodepresión, inmunosupresión, tratamiento adecuado antibióticos previos al ingreso, Técnicas de Reemplazo Renal (TRR), nutrición parenteral, presencia de derivación ventricular externa, cirugía urgente, cirugía previa y tipo. Se observó que no hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de estudio (tabla 6).

Cuando analizamos la existencia durante 30 días de cirugía previa al ingreso y el tipo, no encontramos diferencias significativas entre ambos grupos (ver tabla 6 y 7).

Los pacientes con 1 o más infecciones por BLEE descendieron de forma significativa ($p: 0.005$) en el grupo con DDS así como la respuesta inflamatoria sistémica, como se puede ver en la Tabla 6.

Es importante valorar el descenso significativo en el número de GMR que causan infecciones con DDS (Tabla 8). Esto, además, sin que se encontraran infecciones por *Clostridium difficile* en ambas cohortes, con y sin DDS.

Si analizamos los resultados del estudio univariado observamos que no hubieron diferencias significativas en criterios demográficos y de ingreso (ver tabla 6), El análisis de los factores de riesgo para infección tampoco mostraron diferencias significativas (tabla 6), ni tampoco por infecciones (ver tabla 8).

Tabla 6. Estudio univariado de los pacientes.

	DDS		P
	Si n = 55	No n = 110	
Edad, años	57.9 ± 18.5	59.6 ± 15.8	.539
Hombres / mujeres, %	72.7 / 27.3	68.2 / 31.8	.549
Apache-II	22.5 ± 7.2	21.2 ± 7.6	.282
Escala de Glasgow	14 (8 ; 15)	15 (8 ; 15)	.106
Paciente traumático, n (%)	8 (14.5)	17 (15.5)	.878
Estancia en UMI, días	118 (47 ; 156)	62 (40 ; 111)	.241
Mortalidad, n (%)	15 (27.3)	35 (31.8)	.549
Coronarios, n (%)	8 (14.5)	19 (17.3)	.655
Cirugía urgente, n (%)	24 (43.6)	33 (30.0)	.082
Cirugía previa, n (%)	10 (18.2)	22 (20.0)	.781
Inmunosupresión, n (%)	5 (9.1)	7 (6.4)	.525
Neutropenia, n (%)	1 (1.8)	3 (2.7)	1
NP, n (%)	17 (30.9)	26 (23.6)	.316
ATB 48H, n (%)	8 (14.5)	28 (25.5)	.110
TRR, n (%)	19 (34.5)	34 (30.9)	.637
Derivación ventricular externa	7 (12.7)	11 (10.0)	.596
SAMR, n (%)	1 (1.8)	3 (2.7)	1
BLEE, n (%)	8 (14.5)	39 (35.5)	.005
Pseudomonas MR, n (%)	7 (12.7)	10 (9.1)	.469
BGN MR, n (%)	1 (1.8)	12 (10.9)	.062
Acinetobacter, n (%)	3 (5.5)	13 (11.8)	.193
ERV, n	0	0	-
Respuesta inflamatoria, n (%)			.046
No sepsis	1 (1.8)	2 (1.8)	
Sepsis	10 (18.2)	23 (20.9)	
Sepsis grave	7 (12.7)	34 (30.9)	
Shock séptico	37 (67.3)	51 (46.4)	

DDS: Descontaminación Digestiva Selectiva; NP: Nutrición Parenteral; ATB: antibiótico; TRR: Técnica de Reemplazo Renal; SAMR: Staphylococcus Aureus Meticilín Resistente, BLEE Betalactamasa de Espectro Extendido; MR: Multirresistente; BGN: Bacilo Gram Negativo; ERV: Enterococo Resistente a Vancomicina; n: número.

Tabla 7. Tabla de contingencia cirugía previa al ingreso.

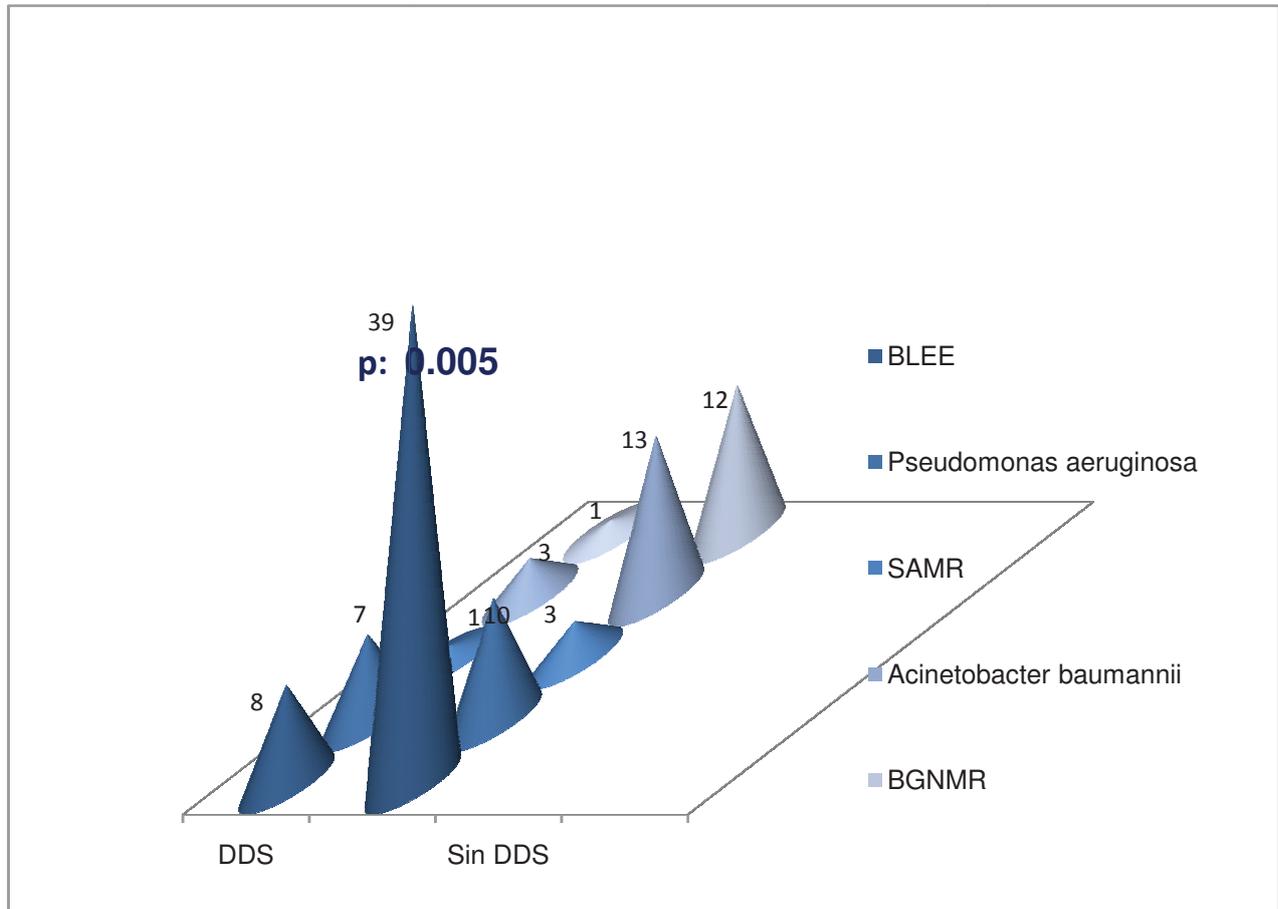
			DDS		Total
			Si	No	
Cirugía previa al ingreso	No cirugía	Recuento %	45 81,8%	88 80,0%	133 80,6%
	Cirugía coronaria	Recuento %	0 0,0%	2 1,8%	2 1,2%
	Cirugía cardiaca	Recuento %	2 3,6%	4 3,6%	6 3,6%
	Cirugía vascular	Recuento %	0 0,0%	1 0,9%	1 0,6%
	Neurocirugía	Recuento %	1 1,8%	1 0,9%	2 1,2%
	Cirugía torácica	Recuento %	2 3,6%	9 8,2%	11 6,7%
	Cirugía abdominal	Recuento %	5 9,1%	3 2,7%	8 4,8%
	Cirugía otorrinolaringológica	Recuento %	0 0,0%	1 0,9%	1 0,6%
	Otras cirugías	Recuento %	0 0,0%	1 0,9%	1 0,6%
Total		Recuento %	55 100,0%	110 100,0%	165 100,0%

DDS: Descontaminación Digestiva Selectiva; n: número; GMR. Gérmen multirresistente.

Tabla 8. Análisis univariado de infecciones.

	DDS		P
	Si n = 55	No n = 110	
N de bacteriemias por catéter, n (%)			.422
0	38 (69.1)	84 (76.4)	
1	16 (29,1)	24 (21.8)	
2	0	1 (0.9)	
N de bacteriemias secundarias, n (%)			.752
0	42 (76.4)	77 (70.0)	
1	9 (16.3)	26 (23.6)	
2	1 (1.8)	4 (3.6)	
3	2 (3.6)	3 (2.7)	
N de neumonías nosocomiales, n (%)			.736
0	28 (50.9)	51 (46.4)	
1	27 (49.1)	55 (50.0)	
2	1 (1.8)	4 (3.6)	
N de infecciones de orina, n (%)			.464
0	41 (74.5)	79 (71.8)	
1	14 (25.5)	27 (25.5)	
2	0	3 (2.7)	
N de infecciones por GMR			.017
Ninguna	37 (67.3)	49 (44.5)	
Una	15 (27.3)	45 (40.9)	
Más de una	3 (5.5)	16 (14.5)	

DDS: Descontaminación Digestiva Selectiva; n: número; GMR. Gérmen multirresistente.

Figura 4. Número de pacientes con ≥ 1 paciente con GMR.

BLEE: Betalactamasa de Espectro Extendido; SAMR: Staphylococcus Aureus Meticilín Resistente; BGNMR: Bacilo Gram Negativo Multirresistente.

4.2. Tasas de infecciones nosocomiales.

La comparación de incidencias o tasas de las infecciones a estudio se observa en la Tabla 9.

El número de NAVM por 1000 días de ventilación mecánica fue de 10.308 en el grupo sin DDS, mientras que en el DDS fue de 4.594 siendo la reducción del 55.4% ($p < 0.001$).

Las tasas de infección de orina por 1000 días de sonda urinaria fueron de 3.790 en el grupo sin DDS mientras que en el DDS fue de 1.615 produciéndose por tanto una reducción del 57.4% (p: 0.007).

El número de bacteriemias primarias o por BRC por 1000 días de catéter venoso central (CVC) fue de 3.587 en el grupo de sin DDS mientras que en el de DDS fue de 2.173, pero la reducción no fue significativa (p: 0.115).

El número de bacteriemias secundarias por 1000 días de estancia en UMI fue de 4.686 en el grupo no DDS y en el DDS de 1.842, siendo por tanto la reducción del 60.7% (p: 0.001).

Finalmente las tasas de GMR por 1000 días de ingreso o estancia fueron de 9.59 en el grupo sin DDS y en el de DDS de 2,38 con reducción significativa (p <0.001).

Hubo reducción significativa por tanto de las NAVM, de las bacteriemias secundarias a otros focos y de las infecciones urinarias en el grupo con DDS, así como de la tasa de GMR. No encontramos diferencia estadísticamente significativa en los pacientes con bacteriemias primarias o BRC entre ambos grupos con y sin DDS.

Tabla 9. Tasas de infecciones nosocomiales.

		DDS		P	RR (95% CI)
		No N = 110	Si N = 55		
NAVM / VM	Días de VM	6112	6313	< .001	0.446 [0.287 ; 0.692]
	n de NAVM	63	29		
	NAVM/1000 días de VM	10.308	4.594		
Infeciones urinarias/ sonda					
Infeciones urinarias/ sonda	Días de sonda urinaria	8707	8669	.007	0.426 [0.228 ; 0.796]
	n de infecciones urinarias	33	14		
	Infeciones orina/1000 días sonda	3.790	1.615		
Bacteriemia 1ª o BRC/ CVC					
Bacteriemia 1ª o BRC/ CVC	Días de CVC	7249	7362	.115	0.606 [0.325 ; 1.129]
	n de bacteriemias 1ª o BRC	26	16		
	Bacteriemias/1000 días de CVC	3.587	2.173		
Bacteriemias secundarias / días ingreso					
Bacteriemias secundarias / días ingreso	Total de días de ingreso	9176	9228	.001	0.393 [0.224 ; 0.689]
	n total bacteriemias secundarias	43	17		
	Bact. sec./1000 días ingreso	4.686	1.842		
GMR/ 1000 días ingreso					
GMR/ 1000 días ingreso	Total de días de ingreso	9176	9228	< .001	0.249 [0.156 ; 0.397]
	N de infecciones por GMR	88	22		
	GMR./1000 días de ingreso	9.59	2.38		

DDS: Descontaminación Digestiva Selectiva; RR: Riesgo Relativo.; IC: intervalo de confianza; NAVM: Neumonía Asociada a la Ventilación Mecánica ;VM: Ventilación Mecánica; Primaria: 1ª; BRC: Bacteriemia Relacionada con Catéter; CVC: Catéter Venoso Central; n : número.

4.3. Infecciones exógenas y endógenas y colonizaciones.

Cuando analizamos las infecciones en grupo con DDS en exógenas, endógenas primarias y secundarias observamos como del total el 87,7 % de las infecciones nosocomiales estudiadas fueron exógenas y el 13,6 % endógenas secundarias.

Si consideramos los 55 pacientes que tuvieron infecciones y recibieron DDS, el 6,2 % de las muestras (5 muestras en 4 pacientes) tuvieron colonización sensible a tobramicina y colistina, el 11.1% de las muestras (9 muestras en 7 pacientes) fueron resistentes a tobramicina y el 3.7% (3 muestras de infecciones en 3 pacientes) de las muestras fueron resistentes a la colistina. Tuvieron resistencia a tobramicina y colistina 3 muestras de infecciones en 3 pacientes, dos por *Klebsiella pneumoniae* y otra por *Pseudomonas aeruginosa*.

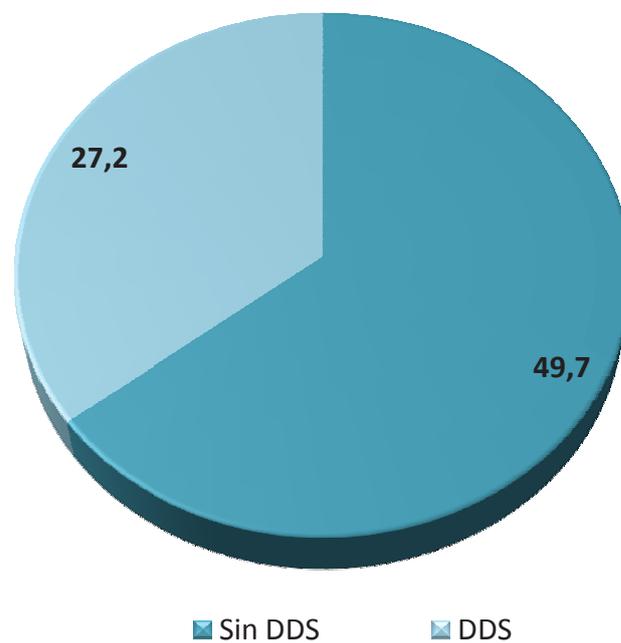
Los gérmenes de las muestras de colonización fueron: la *Pseudomonas aeruginosa* 7 muestras (5 de infecciones secundarias endógenas y dos de colonización), la *Klebsiella pneumoniae* en 5 muestras (4 de infecciones secundarias endógenas y 1 de colonización), el *Escherichia coli* en 1 muestra de infección secundaria endógena, el SAMS en 1 muestra de colonización, y el *Acinetobacter baumannii* también en una muestra de colonización. Fue significativa la reducción global, tras DDS, de los GMR (Tabla 10).

Tabla 10. Muestras de las infecciones nosocomiales estudiadas.

	DDS		P
	No n = 171	Si n = 81	
Infección muestras, n (%)			695
NAVM	65 (38.0)	32 (39.5)	
Urinaria	34 (19.9)	14 (17.3)	
Bacteriemia primaria o BRC	27 (15.8)	17 (21.0)	
Bacteriemia secundaria	45 (26.3)	18 (22.2)	
Respuesta inflamatoria, n (%)			.006
No sepsis	5 (2.9)	2 (2.5)	
Sepsis	32 (18.7)	14 (17.3)	
Sepsis grave	56 (32.7)	11 (13.6)	
Shock séptico	78 (45.6)	54 (66.7)	
Germen multirresistente, n (%)	85 (49.7)	22 (27.2)	.001
Infecciones exógenas, n (%)	-	71 (87.7)	-
Infecciones endógenas-1 ^a , n (%)	-	0 (0)	-
Infecciones endógenas-2 ^a , n (%)	-	11 (13.6)	-
Colonización sensible, n (%)	-	5 (6.2)	-
Colonización resistente a tobramicina	-	9 (11.1)	-
Colonización resistente a colistina	-	3 (3.7)	-

DDS: Descontaminación Digestiva Selectiva; NAVM: Neumonía Asociada a Ventilación Mecánica; BRC: Bacteriemia Relacionada con Catéter; 1^a: primaria; 2^a: secundaria; n: número

Si consideramos el total de los 522 pacientes ingresados que recibieron DDS, 10 pacientes tuvieron muestras con *resistencia a colistina* con una tasa (número de pacientes con muestras resistentes/1000 días de estancia) de 1,64 con IC 95% (0.88; 3.04); 22 pacientes tuvieron muestras con *resistencia a tobramicina* con una tasa de 3.60 con IC 95% (2.37; 5.46) y, por último, 8 pacientes presentaron *resistencia a los dos antibióticos* con una tasa de 1.31 con IC 95% (0.65; 2.62).

Figura 5. Porcentaje de muestras con GMRs en ambas cohortes.

DDS: Descontaminación Digestiva Selectiva

4.4. Etiología.

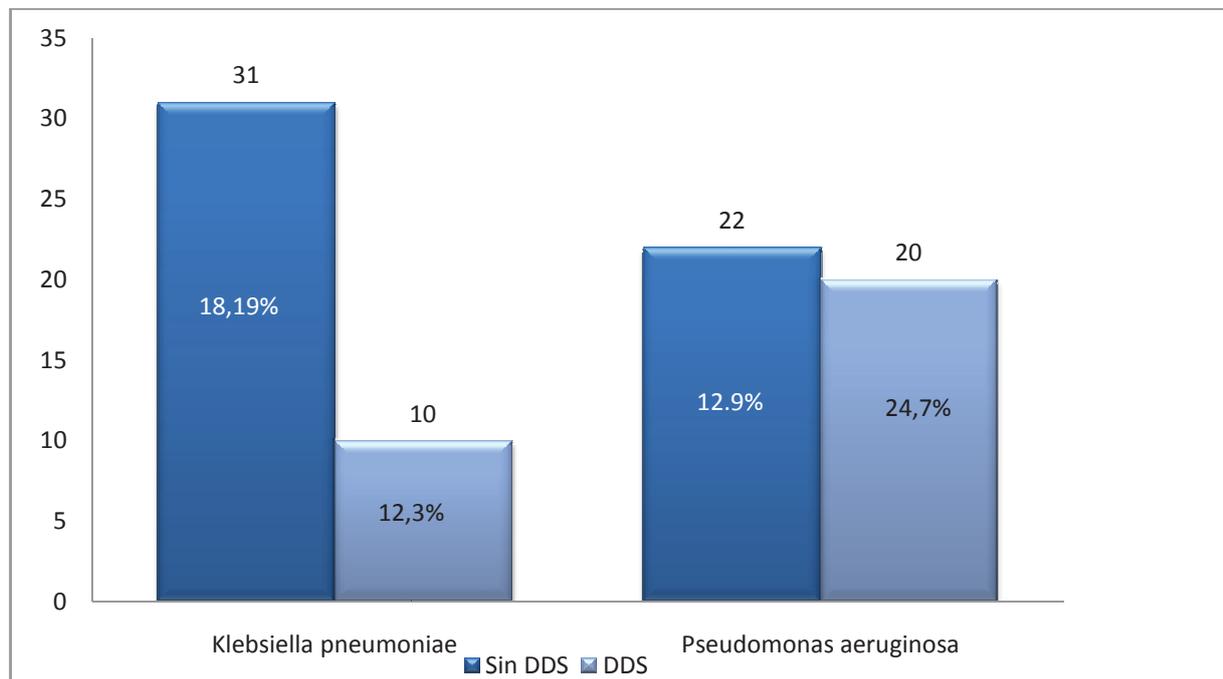
Cuando analizamos *los gérmenes responsables de las infecciones* observamos que no existe un germen realmente predominante antes de la DDS ni después. El más frecuente antes de DDS fue la *Klebsiella pneumoniae* (18,1%) seguido de la *Pseudomonas aeruginosa*, el *Enterobacter cloacae*, el *Acinetobacter baumannii* (Tabla 11). Tras DDS la *Klebsiella pneumoniae* disminuyó y la *Pseudomonas aeruginosa* pasó a ser el más frecuente (24,7%) seguido de la *Klebsiella pneumoniae* y el *Enterobacter cloacae*, pero en porcentajes no significativos.

Tabla 11. Gérmenes de infecciones.

Germen	DDS			
	No n = 171		Si n= 81	
	N	%	N	%
Sin germen	8	4,7	6	7,4
<i>Acinetobacter baumannii</i>	19	11,1	4	4,9
<i>Bacteroides fragilis</i>	0	0	1	1,2
<i>Citrobacter freundii</i>	1	0,6	0	0
<i>Citrobacter spp</i>	2	1,2	1	1,2
<i>Enterobacter aerogenes</i>	0	0	2	2,5
<i>Enterobacter cloacae</i>	20	11,7	5	6,2
<i>Enterococcus faecalis</i>	5	2,9	0	0
<i>Enterococcus faecium</i>	0	0	1	1,2
<i>Escherichia coli</i>	11	6,4	7	8,6
<i>Kingella spp</i>	1	0,6	0	0
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	31	18,1	10	12,3
<i>Klebsiella oxytoca</i>	3	1,8	0	0
<i>Klebsiella spp</i>	1	0,6	0	0
<i>Morganella morganii</i>	1	0,6	0	0
<i>Proteus mirabilis</i>	2	1,2	1	1,2
<i>Proteus vulgaris</i>	0	0	1	1,2
<i>Proteus spp</i>	1	0,6	0	0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	22	12,9	20	24,7
<i>Pseudomonas putida</i>	1	0,6	0	0
<i>Serratia liquefaciens</i>	2	1,2	0	0
<i>Serratia marcescens</i>	2	1,2	3	3,7
<i>Serratia spp</i>	0	0	2	2,5
SAMS	5	2,9	4	4,9
SAMR	3	1,8	0	0
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	5	2,9	3	3,7
ECN	3	1,8	2	2,5
<i>Staphylococcus otros</i>	2	1,2	0	0
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1	0,6	0	0
<i>Streptococcus otros</i>	1	0,6	0	0
<i>Streptococcus spp</i>	2	1,2	0	0
Otra bacteria	1	0,6	0	0
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1	0,6	1	1,2
<i>Citomegalovirus</i>	0	0	1	1,2
<i>Candida albicans</i>	8	4,7	3	3,7
<i>Candida parapsilopsis</i>	2	1,2	1	1,2
<i>Candida tropicalis</i>	1	0,6	2	2,5
<i>Candida glabrata</i>	2	1,2	0	0
<i>Candida krusei</i>	1	0,6	0	0

DDS: Descontaminación Digestiva Selectiva; SAMS: *Staphylococcus Aureus* meticilin Sensible; SAMR: *Staphylococcus Aureus* Meticilin Resistente; spp: especies; ECN: *Staphylococcus Coagulasa* Negativo.

Figura 6. Gérmenes más frecuente de todas las infecciones en ambas cohortes y su evolución.



DDS: Descontaminación Digestiva Selectiva

4.5. Análisis de datos por infección.

Cuando analizamos los datos por infección nosocomial observamos:

4.5.1. En NAVM.

Tal como se describe en la Tabla 12, de las 63 NAVM del grupo sin DDS se aislaron 65 gérmenes y en el grupo con DDS de las 29 NAVM se aislaron 32 gérmenes. El diagnóstico clínico más frecuente fue el de clínica compatible además de un nuevo y persistente infiltrado radiológico. El diagnóstico microbiológico de NAVM más frecuente fue N4 de forma significativa, frente a los otros criterios diagnósticos, con BAS cualitativo ($p: 0.008$).

Como se observa en la tabla, hubo una disminución significativa de GMR con $p: 0.001$, y la respuesta inflamatoria fue significativamente menor en el grupo DDS, con $p < 0.001$.

Las infecciones exógenas fueron el 90,6% y el 9.4 % las endógenas secundarias. El 9,4% de las muestras tuvo resistencia en colonización a tobramicina (3 muestras en 2 pacientes). No destacó ningún germen como colonizador, siendo en número más frecuente la *Pseudomonas aeruginosa* como se observa en la Tabla 12.

Tabla 12. Muestras de pacientes con NAVM.

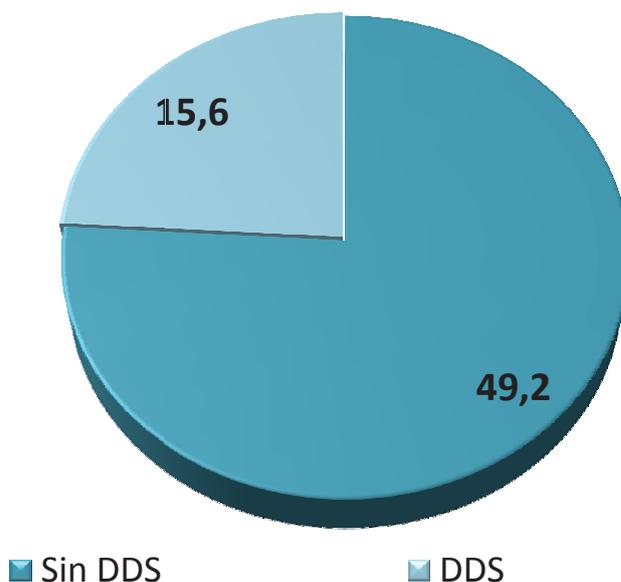
	DDS		P
	No n = 65	Si n = 32	
Muestra, n (%)			
BAS cualitativo: N4	56 (86.2)	20 (65.6)	
BAS cuantitativo: N2	0	1 (3.1)	
LBA: N1	2 (3.0)	3 (9.3)	
Líquido pleural: N3	2 (3.1)	0	
Cultivo negativo: N5	5 (7.7)	7 (21.9)	
No hay muestra: N5	0	1 (3.1)	
Muestra (BAS vs resto)	56 (86.2)	20 (62.5)	.008
Diagnóstico Clínico, n (%)			
101	57 (87.7)	24 (75.0)	
102	1 (1.5)	0	
103	7 (10.8)	8 (25.0)	
Diagnóstico clínico (101 vs resto)	57 (87.7)	24 (75.0)	.113
Respuesta inflamatoria, n (%)			< .001
No sepsis	10 (15.4)	2 (6.2)	
Sepsis	24 (36.9)	1 (3.1)	
Sepsis grave	31 (47.7)	29 (90.6)	
Shock séptico			
Germen multi-resistente, n (%)	32 (49.2)	5 (15.6)	.001
Infecciones exógenas, n (%)	-	29(90.6)	-
Infecciones endógenas-2ª, n (%)	-	3 (9.4)	-
Colonización sensible, n (%)	-	2 (6.2)	-
Colonización resistente a tobramicina	-	3 (9.4)	-
Colonización resistente a colistina	-	0	-
Germen colonizador, n			
<i>Escherichia coli</i>	-	1	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	-	1	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	-	3	
SAMS	-	1	

DDS. Descontaminación Digestiva Selectiva; n: número; 101: Clínica compatible más nuevo y persistente infiltrado radiológico; 102: Cavitación de un infiltrado pulmonar; 103: Extensión de un infiltrado previo y empeoramiento 2º ;neumonía BAS: Broncoaspirado. LBA. Lavado Broncoalveolar; 2ª: secundaria; SAMS: *Staphylococcus aureus* meticilin sensible.

La *Pseudomonas aeruginosa* se aisló en 3 muestras (9,4%) (dos muestras de infecciones endógenas secundarias (6,2%) y una muestra de colonización, resistentes a tobramicina todas) la *Escherichia coli* así como la *Klebsiella pneumoniae* se aislaron cada una en una muestra (3,1%) de infección endógena secundaria, siendo ambas muestras resistentes a tobramicina, y el SAMS que se aisló en una muestra como colonización.

Al valorar los pacientes con NAVM con 1 o más infecciones por grupos de GMR los BLEE tuvieron una reducción significativa tras DDS (sin DDS fue 37,6 % y con DDS fue 3,7%) con p: 0.010.

Figura 7. Porcentaje de muestras de NAVM con GMRs en ambas cohortes.



DDS: Descontaminación Digestiva Selectiva

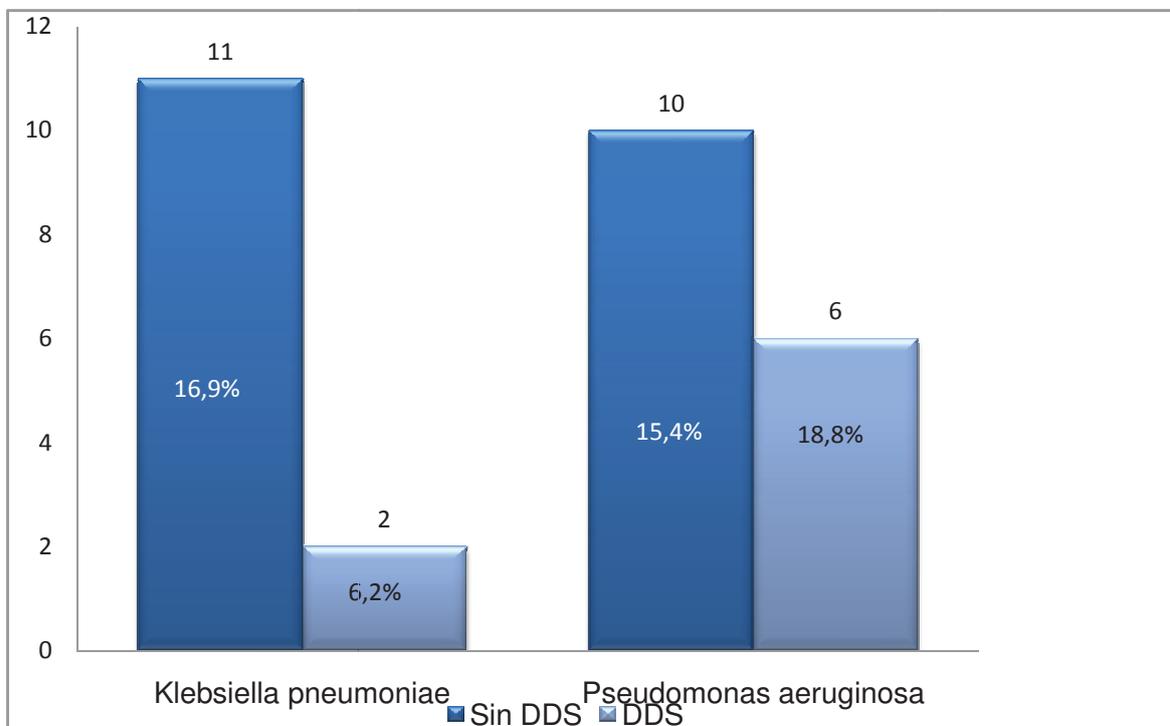
Los gérmenes más frecuentes se describen en la Tabla 13 y antes de DDS son los mismos que para el grupo global, la *Klebsiella pneumoniae* (16,9%) seguido de la *Pseudomonas aeruginosa* (15,4%). Tras DDS de las 29 NAVM (Tabla 9) se aislaron 32

gérmenes y la *Pseudomonas aeruginosa* (18,8%) fue la más frecuente seguido de neumonías sin germen (18,8%) y del SAMS (12,5%).

Tabla 13. Gérmenes de NAVM.

Germen	DDS			
	No n = 65		Si n = 32	
	N	%	N	%
Sin germen	8	12,3	6	18,8
<i>Acinetobacter baumannii</i>	8	12,3	1	3,1
<i>Citrobacter freundii</i>	1	1,5	0	0
<i>Citrobacter spp</i>	2	3,1	1	3,1
<i>Enterobacter aerogenes</i>	0	0	1	3,1
<i>Enterobacter cloacae</i>	8	12,3	2	6,2
<i>Escherichia coli</i>	2	3,1	3	9,4
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	11	16,9	2	6,2
<i>Klebsiella oxytoca</i>	2	3,1	0	0
<i>Proteus mirabilis</i>	0	0	1	3,1
<i>Proteus vulgaris</i>	0	0	1	3,1
<i>Peudomonas aeruginosa</i>	10	15,4	6	18,8
<i>Peudomonas putida</i>	1	1,5	0	0
<i>Serratia liquefaciens</i>	2	3,1	0	0
<i>Serratia marcescens</i>	1	1,5	1	3,1
<i>Serratia spp</i>	0	0	2	6,2
SAMS	3	4,6	4	12,5
SAMR	1	1,5	0	0
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1	1,5	0	0
<i>Streptococcus otros</i>	1	1,5	0	0
Otra bacteria	1	1,5	0	0
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1	1,5	1	3,1
<i>Candida albicans</i>	1	1,5	0	0

DDS: Descontaminación Digestiva Selectiva; n: número; spp: especies; SAMS: *Staphylococcus Aureus Meticilin Sensible*; SAMR: *Staphylococcus Aureus Meticilin Resistente*

Figura 8. Gérmen más frecuente de NAVM en ambos cohortes y su evolución.

DDS: Descontaminación Digestiva Selectiva

Se observó que antes de la DDS el 19,4% (n: 12) de las NAVM fueron precoces y el 80,95% (n; 51) fueron tardías. Tras DDS las NAVM precoces pasaron a ser el 34,4% (n: 10) y las tardías disminuyeron al 65,5% (n; 19).

4.5.2. Infección urinaria asociada a sonda vesical.

No hubo significación estadística para la respuesta inflamatoria sistémica, sin embargo destaca la reducción significativa de los GMR que casi desaparecen tras la DDS, sólo fueron 2, con $p: 0.033$. y que corrobora la reducción importante en la incidencia de GMR, sobre todo si tenemos en cuenta que los *Escherichia coli* sigue siendo de los gérmenes más frecuentes y se mantiene la presencia de la *Klebsiella pneumoniae*, lo que traduce una disminución de los BLEE positivos como se expresa en lo resultados globales.

Las infecciones exógenas, tras DDS, fueron las más frecuentes con el 92,9% y el resto el 7,1% fueron infecciones endógenas secundarias. En la única muestra de un paciente con infección urinaria exógena con colonización se aisló la *Pseudomonas aeruginosa* (7,1%), sensible a tobramicina y colistina (ver Tabla 14).

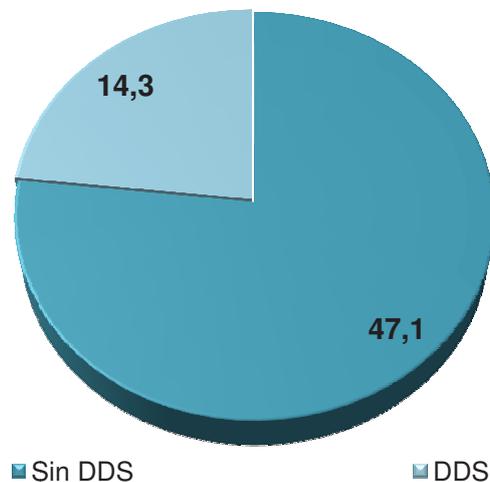
Al analizar los pacientes con 1 o más infecciones urinarias por subgrupos de GMR no se observó disminución significativa tras DDS.

Tabla 14. Muestras de pacientes con Infección urinaria.

	DDS		P
	No n = 34	Si n = 14	
Respuesta inflamatoria, n (%)			.208
No sepsis	3 (8.8)	2 (14.3)	
Sepsis	9 (26.5)	6 (42.9)	
Sepsis grave	16 (47.1)	2 (14.3)	
Shock septic	6 (17.6)	4 (28.6)	
Germen multi-resistente, n (%)	16 (47.1)	2 (14.3)	.033
Infecciones exógenas, n (%)	-	13 (92.9)	-
Infecciones endógenas- 1, n (%)	-	0	-
Infecciones endógenas- 2, n (%)	-	1 (7.1)	-
Colonización sensible, n (%)	-	1 (7.1)	-
Colonización resistente a tobramicina	-	0	-
Colonización resistente a colistina	-	0	-

DDS: Descontaminación Digestiva Selectiva; n: número; 1^a: primaria; 2^a: secundaria

Figura 9. Porcentaje de muestras con GMRs en ambas cohortes.



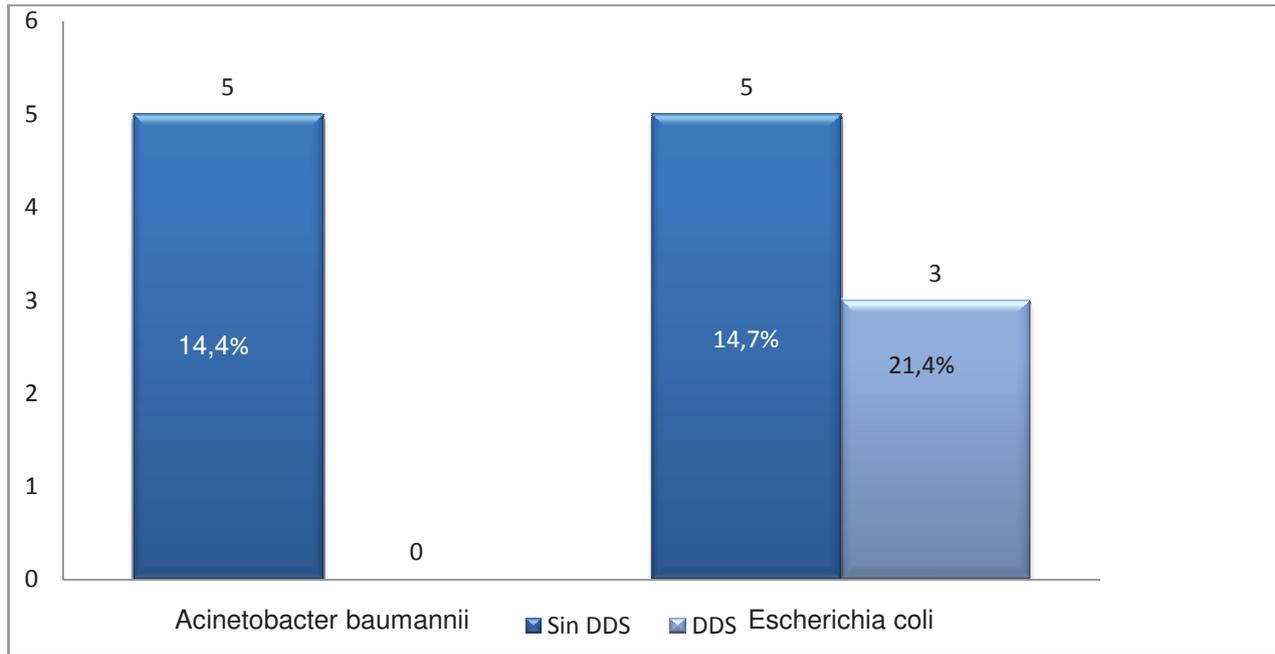
DDS: Descontaminación Digestiva Selectiva

De las 33 infecciones urinarias desarrolladas en el periodo sin DDS encontramos que los gérmenes más frecuentes de las 34 muestras fueron el *Acinetobacter baumannii* y la *Escherichia coli* ambas con un 14,7%. Tras DDS se desarrollaron 14 infecciones urinarias con reducción significativa de la tasa por 1000 días de sonda vesical descrita ya previamente en la Tabla 9. Cambió la etiología aunque en números absolutos son muy bajos y fueron la *Cándida albicans* y el *Escherichia coli* los más frecuentes con tres episodios cada uno (21,4%), respectivamente. Desapareció por completo la infección urinaria por el *Acinetobacter baumannii* (ver Tabla 15).

Tabla 15. Gérmenes de Infección urinaria.

	DDS				
	No n = 34			Si n = 14	
Germen	N	%		N	%
<i>Acinetobacter baumannii</i>	5	14,7		0	0
<i>Enterobacter cloacae</i>	4	11,8		0	0
<i>Enterococcus faecalis</i>	3	8,8		0	0
<i>Escherichia coli</i>	5	14,7		3	21,4
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2	5,9		2	14,3
<i>Klebsiella spp</i>	1	2,9		0	0
<i>Proteus mirabilis</i>	1	2,9		0	0
<i>Proteus spp</i>	1	2,9		0	0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3	8,8		2	14,3
<i>Serratia marcescens</i>	0	0		1	7,1
SCN	2	5,9		1	7,1
<i>Candida albicans</i>	3	8,8		3	21,4
<i>Candida tropicalis</i>	2	5,9		1	7,1
<i>Candida glabrata</i>	1	2,9		1	7,1
<i>Candida krusei</i>	1	2,9		0	0

DDS. Descontaminación Digestiva Selectiva; n: número; spp. Especie; SCN: Estafilococo Coagulasa Negativo

Figura 10. Gérmenes más frecuente en cada cohorte y su evolución.

DDS: Descontaminación Digestiva Selectiva

4.5.3. Bacteriemias primarias y BRC.

De las 26 bacteriemias primarias o BRC se aislaron 27 gérmenes sin DDS y de las 16 infecciones urinarias con DDS se aislaron 17 gérmenes. No hubo diferencias estadísticamente significativas ni en la tasa por 1000 días de catéter (Tabla 9) ni en la respuesta inflamatoria sistémica ni en GMR entre ambos grupos, con y sin DDS. Tras DDS el 82,4% fueron infecciones exógenas y el 17,3% endógenas secundarias. La colonización sensible a tobramicina y colistina fue el 5,9%, la resistente a tobramicina el 17,3% y la resistente a colistina fue el 5,9% (ver Tabla 16).

Los gérmenes colonizadores fueron la *Pseudomonas aeruginosa* (en un paciente con una infección endógena secundaria se aisló siendo resistente a colistina y tobramicina y en otro paciente una muestra de infección endógena secundaria fue sensible a los dos antibióticos), el *Acinetobacter baumannii* (una muestra de un paciente con una colonización resistente a tobramicina), y la *Klebsiella pneumoniae* se aisló en

una muestra de un paciente con una infección endógena secundaria resistente a tobramicina.

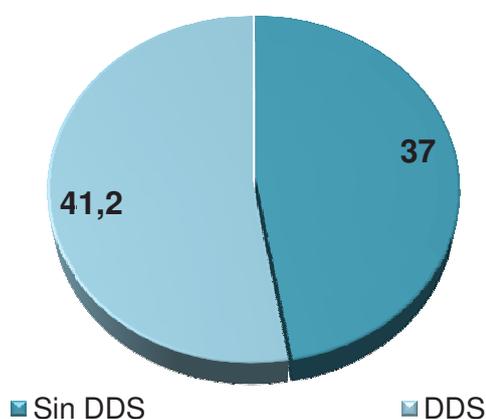
Cuando valoramos los pacientes con uno o más infección por subgrupos de GMR se observó un aumento significativo de la *Pseudomonas aeruginosa* MR tras DDS con p: 0.018, de 0% antes DDS a 23,5% tras DDS (4 pacientes).

Tabla 16. Muestras de pacientes con bacteriemias primarias y BRC.

	DDS		P
	No n = 27	Si n = 17	
Respuesta inflamatoria, n (%)			.717
No sepsis	2 (7.4)	0	
Sepsis	7 (25.9)	5 (29.4)	
Sepsis grave	7 (25.9)	5 (29.4)	
Shock séptico	11 (40.7)	7 (41.2)	
Germen multi-resistente, n (%)	10 (37.0)	7 (41,2)	.784
Infecciones exógenas, n (%)	-	14 (82.4)	-
Infecciones endógenas 1, n (%)	-	0	-
Infecciones endógenas 2, n (%)	-	3 (17.3)	-
Colonización sensible, n (%)	-	1 (5.9)	-
Colonización resistente a tobramicina	-	3 (17.3)	-
Colonización resistente a colistina	-	1 (5.9)	-

DDS. Descontaminación Digestiva Selectiva; n:número

Figura 11. Porcentaje de muestras de pacientes con bacteriemia primaria y BRC con GMRs en ambas cohortes



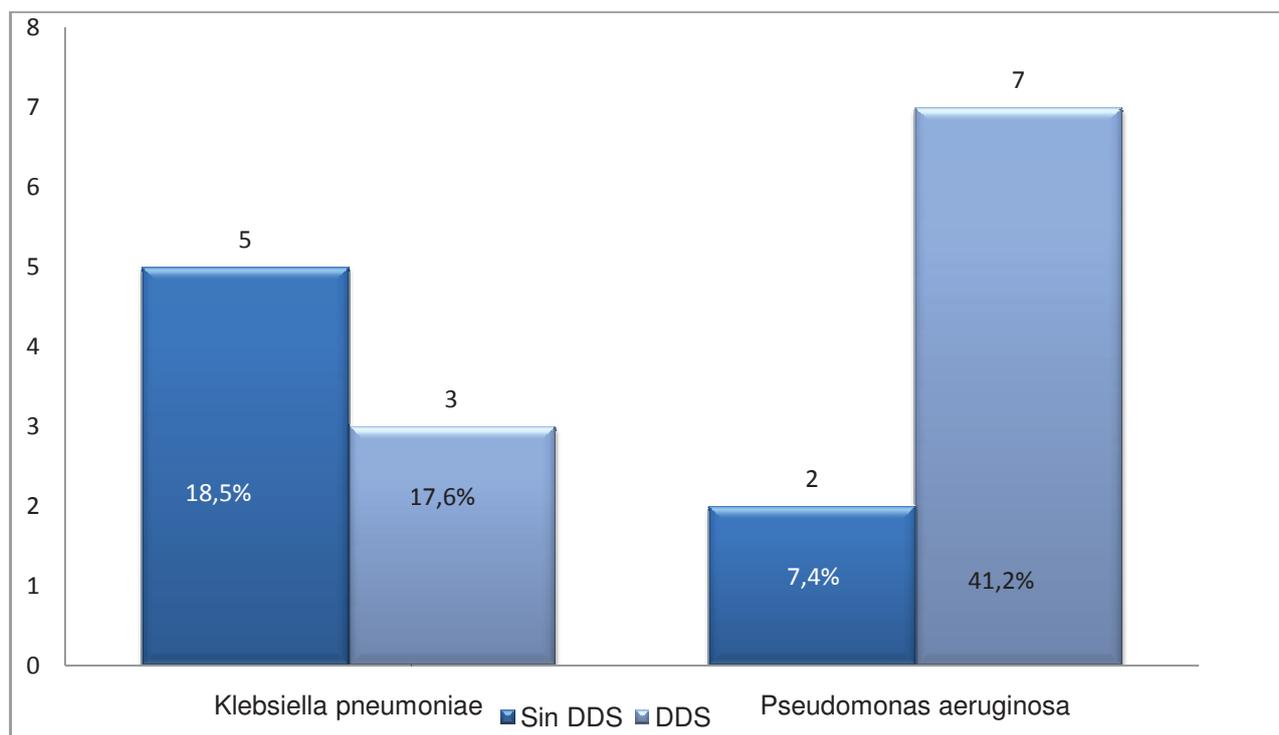
DDS: Descontaminación Digestiva Selectiva

En las 27 muestras de bacteriemias primarias y BRC desarrolladas en el grupo sin DDS el germen más frecuentemente aislado fue la *Klebsiella pneumoniae* (18,5%) seguidos con un 14,8% por el *Staphylococcus epidermidis* y por el *Enterobacter cloacae*. Tras DDS en las 17 muestras desarrolladas la *Pseudomonas aeruginosa* fue la más frecuente con un 41,2% seguidas de la *Klebsiella pneumoniae* (17,6%) y el *Enterobacter cloacae* (11,8%), Desaparecen también tras DDS las candidemias y la bacteriemia por el SAMR (ver Tabla 17).

Tabla 17. Gérmenes de bacteriemias primarias y BRC.

	DDS			
	No n= 27		Si n = 17	
Germen	N	%	N	%
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1	3,7	1	5,9
<i>Enterobacter aerogenes</i>	0	0	1	5,9
<i>Enterobacter cloacae</i>	4	14,8	2	11,8
<i>Kingella spp</i>	1	3,7	0	0
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	5	18,5	3	17,6
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1	3,7	0	0
<i>Proteus mirabilis</i>	1	3,7	0	0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	7,4	7	41,2
<i>Serratia marcescens</i>	0	0	1	5,9
SAMR	1	3,7	0	0
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	4	14,8	1	5,9
ECN	1	3,7	1	5,9
<i>Staphylococcus otros</i>	1	3,7	0	0
<i>Streptococcus spp</i>	2	7,4	0	0
<i>Candida albicans</i>	1	3,7	0	0
<i>Candida glabrata</i>	1	3,7	0	0
<i>Candida krusei</i>	1	3,7	0	0

DDS: Descontaminación Digestiva Selectiva; spp: Especie; SAMR: *Staphylococcus Aureus* Meticilin Resistente; ECN: *Estafilococo Coagulasa Negativo*.

Figura 12. Gérmenes más frecuentes en cada cohorte y evolución.

DDS: Descontaminación Digestiva Selectiva

4.5.4. Bacteriemias secundarias.

No hubo diferencias significativas entre ambos grupos en respuesta inflamatoria ni en GMR. El 77,8% fueron infecciones exógenas y el 22,2% fueron endógenas secundarias. Las colonizaciones fueron el 11,1% resistente a tobramicina y el 11,1% resistente a colistina (ver Tabla 18).

Los gérmenes colonizadores fueron la *Klebsiella pneumoniae* que se aisló en tres muestras de 2 pacientes con infecciones endógenas secundarias, (dos de ellas resistentes a colistina y tobramicina, y la otra resistente a tobramicina)

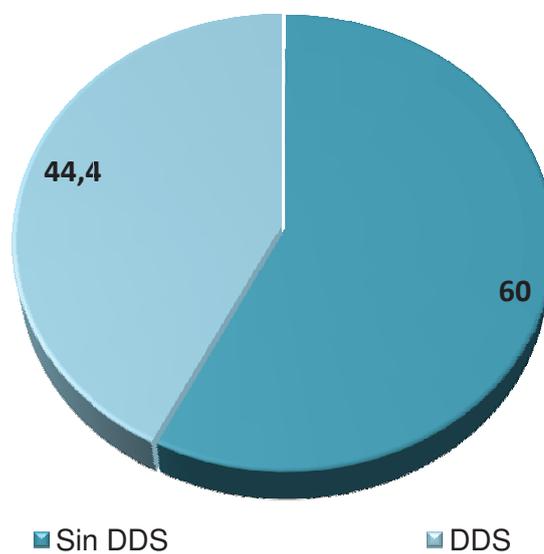
Al analizar los pacientes con bacteriemias secundarias con 1 o más infecciones por subgrupos de GMR se observó disminución significativa de los BLEE p: 0.042 tras DDS.

Tabla 18. Muestras de pacientes con bacteriemias secundarias.

	DDS		P
	No n = 45	Si n = 18	
Respuesta inflamatoria, n (%)			.606
No sepsis	0	0	
Sepsis	6 (13.3)	1 (5.6)	
Sepsis grave	9 (20.0)	3 (16.7)	
Shock séptico	30 (66.7)	14 (77.8)	
Germen multi-resistente, n (%)	27 (60.0)	8 (44.4)	.262
Infecciones exógenas, n (%)	-	14 (77.8)	-
Infecciones endógenas 1, n (%)	-	0	-
Infecciones endógenas 2, n (%)	-	4 (22.2)	-
Colonización sensible, n (%)	-	1 (5.5)	-
Colonización resistente a colistina	-	2 (11.1)	-
Colonización resistente a tobramicina	-	3 (16.6)	-

DDS. Descontaminación Digestiva Selectiva; 1^a: primaria; 2^a: secundaria; n: número.

Figura 13. Porcentaje de muestras con GMRs en ambas cohortes.



DDS: Descontaminación Digestiva Selectiva

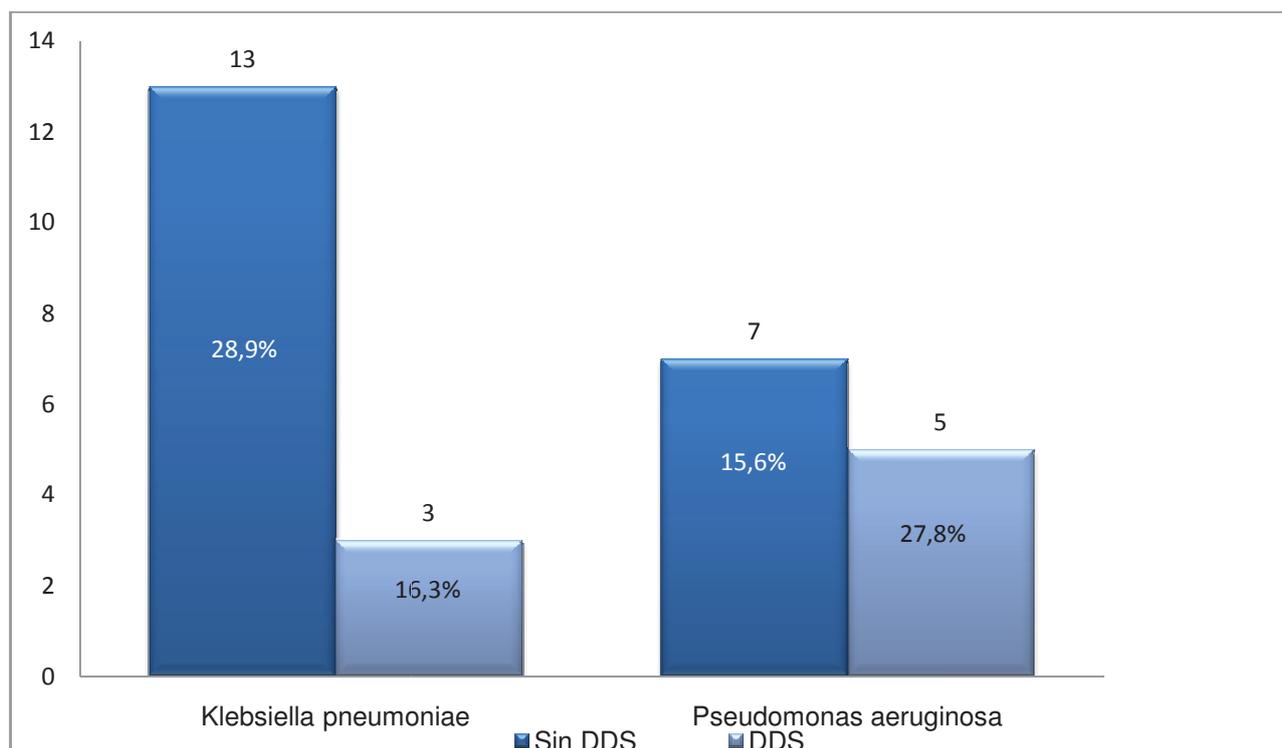
De las 43 bacteriemias secundarias desarrolladas en el grupo sin DDS (Tabla 9) se aislaron 45 gérmenes. La *Klebsiella pneumoniae* fue la más frecuente en este grupo con el 28,9% y la *Pseudomonas aeruginosa* la segunda el 15,6%. De las 17 bacteriemias secundarias desarrolladas tras DDS se aislaron 18 muestras, y la *Pseudomonas aeruginosa* pasó a ser el germen más frecuente (27,8%) seguido de la *Klebsiella pneumoniae* (16,7%). Y también desaparecieron las bacteriemias secundarias por *Cándida albicans* y por el *Enterococo faecalis* y el SAMR (ver Tabla 19).

Tabla 19. Gérmenes de pacientes con bacteriemias secundarias.

	DDS			
	No n = 45		Si n = 18	
Germen	N	%	N	%
<i>Acinetobacter baumannii</i>	5	11,1	2	11,1
<i>Bacteroides fragilis</i>	0	0	1	5,6
<i>Enterobacter cloacae</i>	4	8,9	1	5,6
<i>Enterococcus faecalis</i>	2	4,4	0	0
<i>Enterococcus faecium</i>	0	0	1	5,6
<i>Escherichia coli</i>	4	8,9	1	5,6
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	13	28,9	3	16,7
<i>Morganella morganii</i>	1	2,2	0	0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	7	15,6	5	27,8
<i>Serratia marcescens</i>	1	2,2	0	0
SAMS	2	4,4	0	0
SARM	1	2,2	0	0
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1	2,2	2	11,1
<i>Staphylococcus otros</i>	1	2,2	0	0
<i>Citomegalovirus</i>	0	0	1	5,6
<i>Candida albicans</i>	3	6,7	0	0
<i>Candida tropicalis</i>	0	0	1	5,6

DDS: Descontaminación Digestiva Selectiva; SAMS: *Staphylococcus Aureus* Meticilin Sensible; SAMR: *Staphylococcus Aureus* Meticilin Resistente

Figura 14. Germen más frecuente en ambas cohortes y su evolución.



DDS: Descontaminación Digestiva Selectiva

Tabla 20. Origen de la bacteriemia secundaria.

			DDS		Total
			Si	No	
BACTERIEMIA SECUNDARIA	Infeción respiratoria	Recuento %	7 41,17%	16 37,20%	23 38,33%
	Infeción urinaria	Recuento %	1 5,88%	6 13,95%	7 11,66%
	Infeción abdominal	Recuento %	7 41,17%	16 37,20%	23 38,33%
	Infeción del SNC	Recuento %	0 0,0%	1 2,3%	1 1,6%
	Infeción de otros focos	Recuento %	2 11,76%	2 4,6%	4 6,6%
	Infeción de partes blandas	Recuento %	0 0%	2 4,6%	2 3,3%
TOTAL		Recuento %	17 100,0%	43 100,0%	60 100,0%

DDS: Descontaminación Digestiva Selectiva

Las bacteriemias secundarias más frecuentes son las relacionadas con infección respiratoria y las secundarias a infección abdominal en ambos cohortes, con y sin DDS. Disminuyó el número de bacteriemias secundarias tras DDS y también disminuyeron las bacteriemias secundarias de origen respiratorio y de origen abdominal como se observa en la Tabla 20.

4.6. Coste-eficiencia.

4.6.1. Consumo antibiótico y DDD/100 días de estancia por sección y UMI completa.

En nuestro estudio valoramos por un lado el consumo antibiótico en ambos periodos y tras evaluarlo observamos una disminución en dosis en gramos (g) y en/ 100 días de estancia (ver Tabla 27 y Figura 15).

DDD/100 estancias Octubre 2010 – Septiembre 2011 (Cohorte previa inicio DDS)

Tabla 21. Área 1 de pacientes de respiratorio.

	Consumo (g)	DDD/100 días de estancia
Tobramicina	33,9	4,23
Amikacina	103,5	3,1
Cefotaxima	386	2,76
Ceftazidima	224	1,68
Ciprofloxacino	52,6	3,15
Levofloxacino	551	33,06
Meropenem	1746	26,19
Imipenem	886,5	13,3
Vancomicina	55,5	0,83
Colistina (MU)	1527	15,27

DDD: Dosis Definida Diaria de antibióticos; g: gramos; MU: Millones de Unidades

Tabla 22. Área 2 de pacientes cardiológicos.

	Consumo (g)	DDD/100 días de estancia
Tobramicina	27,3	3,41
Amikacina	26	0,78
Cefotaxima	254	1,9
Ceftazidima	291	2,18
Ciprofloxacino	75,6	4,5
Levofloxacino	232,5	13,95
Meropenem	113	1,69
Imipenem	409	6,1
Vancomicina	373,5	5,6
Colistina (MU)	221	2,2

DDD: Dosis Definida Diaria de antibióticos; g: gramos; MU: Millones de Unidades

Tabla 23. Área 3 de pacientes de neurotrauma.

	Consumo (g)	DDD/100 días de estancia
Tobramicina	21,5	2,68
Amikacina	14,5	0,4
Cefotaxima	180	1,35
Ceftazidima	216	1,62
Ciprofloxacino	87,6	5,2
Levofloxacino	200	12
Meropenem	1014	15,21
Imipenem	409,7	6,14
Vancomicina	58,5	0,8
Colistina (MU)	172	1,7

DDD: Dosis Definida Diaria de antibióticos; g: gramos; MU: Millones de Unidades

DDD/100 estancias Octubre 2011 – Septiembre 2012 (Cohorte con DDS)**Tabla 24. Área 1 de pacientes de Respiratorio.**

	Consumo (g)	DDD/100 días de estancia
Tobramicina	10,6	1,32
Amikacina	51,5	1,5
Cefotaxima	239	1,79
Ceftazidima	501	3,75
Ciprofloxacino	35,8	2,15
Levofloxacino	307	18,42
Meropenem	1502	22,8
Imipenem	323,5	4,8
Vancomicina	111,5	1,67
Colistina (MU)	876	8,76

DDD: Dosis Definida Diaria de antibióticos; g: gramos; MU: Millones de Unidades

Tabla 25. Área 2 de cardiológicos.

	Consumo (g)	DDD/100 días de estancia
Tobramicina	10,4	1,3
Amikacina	14	0,42
Cefotaxima	737	5,52
Ceftazidima	353	2,64
Ciprofloxacino	52	3,12
Levofloxacino	228,5	13,71
Meropenem	127	1,9
Imipenem	218,5	3,2
Vancomicina	165	2,47
Colistina(MU)	2	0

DDD: Dosis Definida Diaria de antibióticos; g: gramos; MU: Millones de Unidades

Tabla 26. Área 3 de pacientes de neurotrauma.

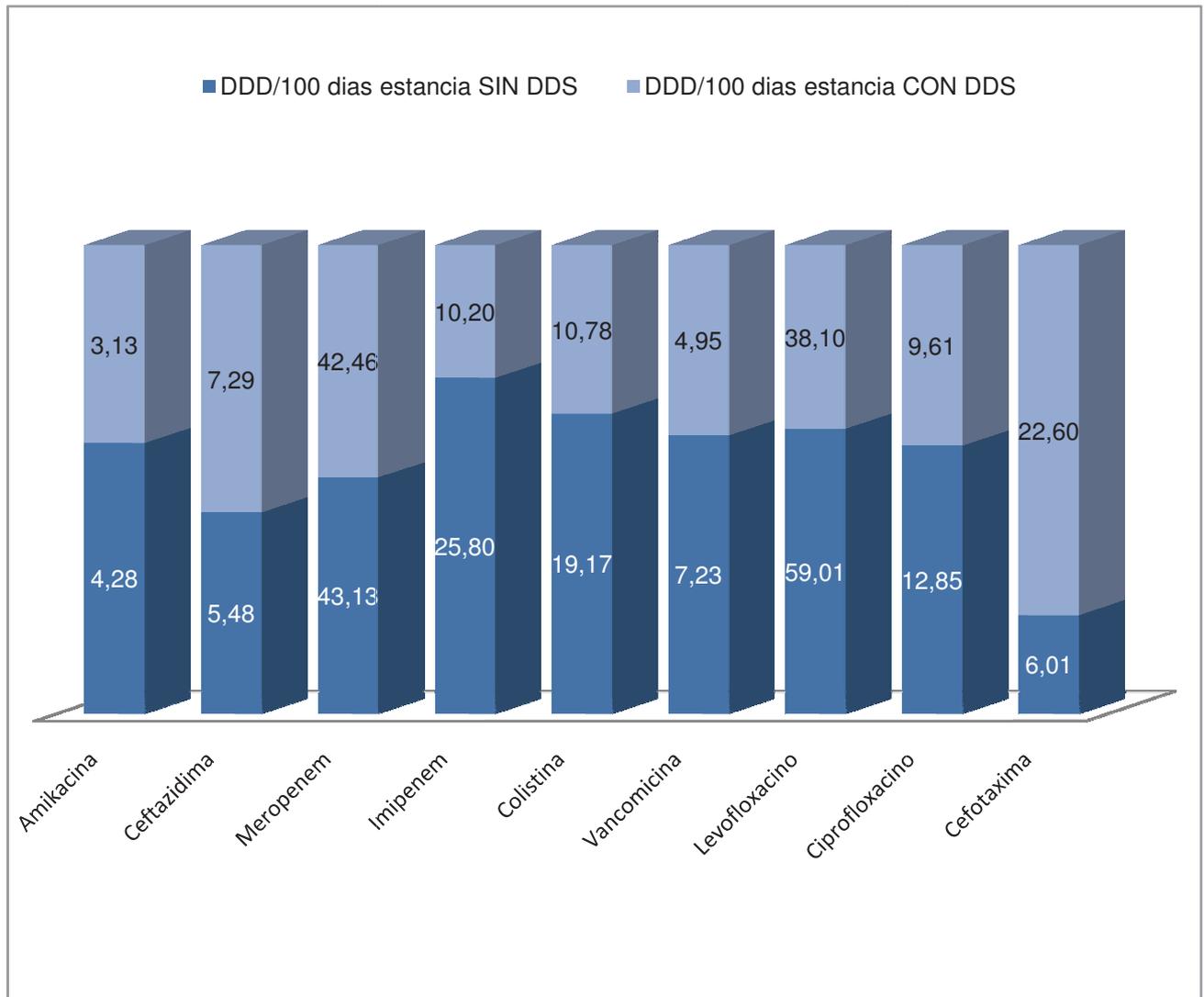
	Consumo (g)	DDD/100 días de estancia
Tobramicina	8,6	1,07
Amikacina	40,5	1,21
Cefotaxima	2.042	15,31
Ceftazidima	120	0,9
Ciprofloxacino	73,2	4,39
Levofloxacino	99,5	5,97
Meropenem	1184	17,76
Imipenem	147	2,20
Vancomicina	54	0,81
Colistina(MU)	203	2,02

DDD: Dosis Definida Diaria de antibióticos; g: gramos; MU: Millones de Unidades

Tabla 27. Comparación global con DDD y “g” de antibióticos.

	DDD Área 1 DDS NO	DDD Area 1 DDS SI	g Area 1 DDS NO	g Area 1 DDS SI	DDD Área 2 DDS NO	DDD Área 2 DDS SI	g Area 2 DDS NO	g Area 2 DDS SI	DDD Área 3 DDS NO	DDD Área 3 DDS SI	g Area 3 DDS NO	G Area 3 DDS SI
Tobramicina	4,23	1.32	33.9	10.6	3.41	1.3	27.3	10.4	2.68	1.07	21.5	8.6
Amikacina	3,1	1.5	103.5	51.5	0.78	0.42	26	14	0.4	1.21	14.5	40.5
Cefotaxima	2,76	1.79	386	239	1.9	5.52	254	737	1.35	15.31	180	2.042
Ceftazidima	1,68	3.75	224	501	2.18	2.64	291	353	1.62	0.9	216	120
Ciprofloxacino	3,15	2.15	52.6	35.8	4.5	3.12	75.6	52	5.2	4.39	87.6	73.2
Levofloxacino	33,06	18.42	551	307	13.95	13.71	232.5	228.5	12	5.97	200	99.5
Meropenem	26,19	22.8	1746	1.502	1.69	1.9	113	127	15.21	17.76	1014	1184
Imipenem	13,3	4.8	886.5	323.5	6.1	3.2	409	218.5	6.14	2.20	409.7	147
Vancomicina	0,83	1.67	55.5	111.5	5.6	2.47	373.5	165	0.8	0.81	58.5	54
Colistina MU	15,27	8.76	1527	876	2.2	0	221	2	1.7	2.02	172	203

DDS: Descontaminación Digestiva Selectiva DDD: Dosis Diaria Definida de antibióticos; g: gramos; MU: Millones de Unidades

Figura 15. Consumo en DDD/ 100 días de estancia con y sin DDS.

DDD: Dosis Definida Diaria de antibióticos; DDS: Descontaminación Digestiva Selectiva; g: gramos.

La comparación por antibióticos entre ambos períodos mostró un descenso en el consumo tras DDS sobre todo en antibióticos relacionados con el tratamiento de GMRs: colistina, vancomicina, meropenem e imipenem. El consumo de cefotaxima aumentó pues es el que se utilizó en el protocolo de DDS los primeros 4 días de ingreso. En La Tabla 28 se observa el gasto en euros detallado en ambos períodos en función del coste del antibiótico en esos períodos en nuestro hospital con un ahorro total de 28.450,78 €.

Tabla 28. Diferencia en euros del gasto en antibióticos durante el año después del inicio de la DDS con respecto al año anterior a la DDS.

Antibióticos	Área Respiratorio	Área Cardiológicos	Área Neurotrauma
Tobramicina	-391,44	-283,92	-216,72
Amikacina	-171,6	-39,6	85,8
Cefotaxima	-235,2	772,8	2979,2
Ceftazidima	941,8	210,8	-326,4
Ciprofloxacino	-458,64	-644,28	-393,12
Levofloxacino	-7124,8	-116,8	-2934,6
Meropenem	-2879,2	165,2	2006
Imipenem	-7600,5	-2571,75	-3546,45
Vancomicina	319,2	-1188,45	-25,65
Colistina	-3710,7	-1248,3	176,7
Total	-21.311,08	-4.944,3	-2.195,4

4.6.2. Coste por DDS.

También es importante tener en cuenta el gasto de la DDS durante un año, que ha sido de 41.780,5 €.

4.6.3. Ahorro por disminución de infecciones y de estancias.

En el coste eficiencia valoraremos el coste de cada infección por ello y atendiendo a los valores expresados previamente de coste los resultados son los siguientes:

1.- NAVM:

Sin DDS fueron 63 NAVM y con DDS 29 por lo tanto el global se consideraron evitadas, al no desarrollarse 34 NAVM por 57.405 €¹²⁸ por .En España el coste de infecciones se ha valorado por alargamiento de estancia en 12 días para las de BRC y 18,5 días para las NAVM^{128,129} cada una de ellas suman un total de 1.951.770 €.

2.- Infecciones urinarias:

Pasamos de 33 episodios antes de DDS a 14 tras DDS, no ocurriendo 19 infecciones urinarias a un precio tal cual hemos descrito de 862 \$¹³¹ (elegimos el valor más bajo) lo que supuso un ahorro de 16.378 \$, Ajustando el valor del dólar al precio vigente en el año 2011 (cambio euro a dólar americano 1,2863), el ahorro sería de 12.732,64 €.

3.-Bacteriemias primarias y BRC:

Sin DDS teníamos 26 y con DDS 16 bacteriemias primarias y BRC por lo que no se han desarrollado 10 con coste 36.120¹³⁰ € por cada una, hacen un total de 361.200 €.

4.-Bacteriemias secundarias:

Pasamos de 43 bacteriemias secundarias antes de la DDS a 17 tras DDS, o sea, 26 bacteriemias secundarias evitadas. Si consideramos el coste por episodio de 25.155 \$¹²⁷ el ahorro ha sido de 654.030 \$ (508.458,36 €).

Considerando el coste de la DDS en un año y el ahorro por disminución del consumo antibiótico, el total de ahorro tras la aplicación de la DDS en nuestro hospital durante un año ha sido de 2.820.831,28 €.

Existen otros aspectos no evaluados como es el coste AVG y la morbilidad evitada en los pacientes.

5. DISCUSIÓN

5. DISCUSIÓN

Se analizaron del total de 1385 pacientes ingresados en UMI más de 48 horas desde el 1 de octubre de 2010 a 30 septiembre de 2012, los 165 pacientes que presentaron NAVM, infección urinaria asociada a sonda vesical, bacteriemias primarias y BRC, y además de las bacteriemias secundarias a otros focos. Del total de 522 pacientes con DDS sólo 55 pacientes desarrollaron las infecciones nosocomiales descritas durante el año en que se aplicó.

En la literatura se describen varios estudios que han demostrado la eficacia de la DDS en subpoblaciones como las de los pacientes traumáticos¹³⁹⁻¹⁴². Así, en nuestra muestra en la cohorte con DDS el 14,5% de los pacientes eran traumáticos y el 14,5% coronarios. La aplicación de la DDS tiene capacidad para disminuir las infecciones nosocomiales, sobre todo neumonías y bacteriemias^{44,46,50}, además de la mortalidad⁵³. Nosotros analizamos la aplicación de DDS para una población general que cumpliera con los criterios anteriormente expuestos en nuestro estudio, no para subpoblaciones, como han demostrado otros trabajos.

5.1. Infecciones nosocomiales.

Si analizamos los resultados del análisis univariado de nuestro estudio observamos que no hubo diferencias significativas en criterios demográficos y de ingreso. Los factores de riesgo para infección tampoco mostraron diferencias significativas ni a su vez, el análisis univariado por infecciones. Sin embargo, la comparación de incidencias o tasas de las infecciones si mostraron reducciones significativas, en nuestra UMI que parte de altas tasas de resistencia, a diferencia de la mayoría de estudios publicados con DDS, que se realizan en UMIs de baja resistencia.

(Ver Tabla 9). El número de neumonías por 1000 días de ventilación mecánica fue de 10.308 en el grupo sin DDS, mientras que en el DDS fue de 4.594 siendo la reducción del 55,4.0% ($p < 0.001$). Las tasas de infección de orina por 1000 días de sonda urinaria fueron de 3.790 en el grupo sin DDS mientras que en el DDS fue de 1.615 produciéndose por tanto una reducción del 57.4% ($p: 0.007$). El número de bacteriemias primarias o por BRC por 1000 días de catéter venoso central (CVC) fue de 3.587 en el grupo de control mientras que en el DDS fue de 2.173, pero la reducción no fue significativa ($p: 0.115$). Finalmente, el número de bacteriemias secundarias por 1000 días de estancia en UMI fue de 4.686 en el grupo no DDS y en el DDS de 1.842, siendo por tanto la reducción del 60.7% ($p: 0.001$). La tasa de GMR por 1000 días de ingreso estancia fueron de 9.59 en el grupo sin DDS y con DDS de 2.38 con reducción significativa del 75.1 ($p < 0.001$).

Hubo reducción significativa por tanto de las NAVM, de las bacteriemias secundarias a otros focos, de las infecciones urinarias y de las tasas de GMR en el grupo con DDS. No encontramos diferencia estadísticamente significativa en los pacientes con bacteriemias primarias o BRC entre ambos grupos con y sin DDS.

1.- NAVM.

.Nuestros resultados se corresponden con los hallazgos de otros trabajos publicados anteriormente. Así, en nuestro estudio, la NAVM se reduce de forma significativa al aplicar DDS ($p < 0.001$), con una tasa de 4,59 NAVM por 1000 días de VM tras DDS, inferior a la tasa nacional según informe ENVIN-Helics 2012⁶ que fue de 7,27. Varios estudios también han demostrado un impacto de la DDS en las infecciones del TRI: Baxby et al⁴⁶ encontraron una disminución de las infecciones respiratorias del TRI, tras 13 años de experiencia; Liberati et al⁵³ también han demostrado que el uso del protocolo completo con antimicrobianos enterales y parenterales de DDS redujo las

infecciones de la vía aérea inferior en un 72%; Silvestri et al ⁵¹ encontraron que el protocolo completo de DDS disminuye las infecciones de la vía aérea inferior por BGNs. En un metaanálisis publicado ⁶³ también se observó que la DDS disminuyó significativamente las infecciones del TRI.

2.- Infección urinaria.

Las infecciones urinarias en nuestra investigación se redujeron de forma significativa (p: 0.007) siendo de 2,17 tras DDS inferior a la del informe ENVIN.Helics 2012⁶ que fue de 3,94. La disminución de las tasas fue descrito por Parra Moreno et al ²⁴ en un estudio de un año con DDS (octubre 2008 a septiembre de 2009) encontrando una disminución de la infecciones urinarias comparándolo con un año sin DDS, pasando de una tasa de 7.70 a 4.51 por 1000 días de sonda vesical (OR 0.6; IC 95%: 0.37- 0.93). Oudemans-van Straaten et al ⁵⁹ demostraron que además de la eliminación del foco enteral de BGNs urinarios por la DDS lo cual explica la ausencia de BGNs en orina, también existe un efecto directo antimicrobiano por la tobramicina, que puede explicar nuestros resultados. Otros trabajos ⁶⁰⁻⁶² han demostrado asimismo que la disminución de la colonización urinaria reduce el número de infecciones urinarias por BGN.

3.- Bacteriemia primaria y BRC.

La tasa de bacteriemia primaria y BRC fue de 3,52 por 1000 días de CVC en nuestro estudio sin DDS y, tras DDS, del 2,17, que es menor que la nacional que fue de 3,28 según los informes ENVIN-Helics 2011 ²⁰² y de 2,79 en el de 2012 ⁶. Las bacteriemias primarias y BRC no disminuyeron significativamente pero creemos que fue debido a la aplicación del proyecto Bacteriemia Zero ¹²⁸ antes de poner en marcha la DDS. Sin embargo en un estudio de Parra Moreno ²⁴ encontraron una disminución significativa de las bacteriemias primaria y por BRC.

4.- Bacteriemia secundaria.

Las bacteriemias secundarias también disminuyeron de forma significativa en nuestro trabajo ($p: 0.001$) de 4,6 a 1,8 bacteriemias por 1000 días de estancia. En el informe ENVIN-Helics 2011²⁰² la tasa fue de 2,21 y en 2012⁶ de 1,83 similar a nuestra tasa tras DDS. La reducción significativa tras DDS se ha demostrado en otros estudios. Así en una revisión sistemática de Silvestri et al⁵⁰ de 51 ECAs que analizaban el impacto de la DDS sobre las bacteriemias y la mortalidad observaron que disminuyeron en un 27 % las bacteriemias por BGNs, pero no hubo impacto en las bacteriemias por BGPs. De Smet et al⁹ demostraron que las bacteriemias adquiridas en UMI por enterobacterias disminuían de forma significativa con DDS, frente a cuidados estándares. Oostdijk et al⁵⁷ observaron, en un estudio donde se compararon pacientes con cuidados estándares, con DOS y con DDS, que la reducción en la aparición de bacteriemia por BGN en UMI se asociaba con un 33% con descolonización del tracto respiratorio y con un 45% con la descolonización intestinal. De Smet et al⁵⁸ observaron una reducción significativa con DDS de las bacteriemias por GMRs en UMI comparado con DOS. También en el estudio holandés de Oostdijk et al⁴⁴ observaron que las bacteriemias por BGNs disminuyeron con DDS en comparación con DOS.

5.2. Infecciones por GMR.

Es muy relevante que en nuestro estudio encontramos un descenso significativo de las infecciones nosocomiales con una reducción significativa de las infecciones por GMR con $p: 0,017$ (ver Tabla 8) y de la tasa de GMR con $p < 0.001$ (ver Tabla 9), puesto que la mayoría de los estudios que lo han demostrado se han realizado en UMIs con tasas bajas de resistencia. Este hallazgo se corresponde con los resultados de otros trabajos. Saidel-Odes et al⁷⁶ comunicaron que la DDS disminuyó el sobrecrecimiento

intestinal de *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas en una UMI de Israel en la ciudad de Beer-Sheva. De forma similar Bruin-Buisson et al ⁷⁷ comunicaron que la DDS redujo la colonización o estado de portador y la infección durante un brote de *Klebsiella pneumoniae* BLEE positivo en una UMI francesa.

También De Jonge et al ⁸ en una UMI holandesa encontraron que los pacientes portadores o colonizados por BGN resistentes a imipenem, ceftazidima, ciprofloxacino, tobramicina y polimixina B fueron sólo el 16% de los enfermos que recibieron DDS con protocolo completo, comparado con el 26% en el grupo control, que sólo recibieron antibióticos parenterales, con una OR 0.6,; IC 95%: 0.5-0.8. Asimismo, observaron reducciones significativas de hasta el 90% de la incidencia de enterobacterias resistentes a ceftazidima y ningún paciente fue colonizado por SAMR en ambos grupos. En un ECA, también en Holanda, de Smet et al ⁹ observaron que la proporción de pacientes con BGN en los exudados rectales fue menor con DDS que con DOS. Encontraron reducciones significativas del 57% en BGN no fermentadores (la *Pseudomonas aeruginosa*, la *Stenotrophomonas maltophilia* y el *Acinetobacter spp.*), y del 81% de *Enterobacteriaceae* y GMRs. Estas reducciones no se acompañaron con aumentos en la colonización o infección por BGN intrínsecamente resistentes. Tampoco aumentaron las infecciones por el *Clostridium difficile*. Un análisis del mismo ECA holandés investigó la incidencia de bacteriemia por gérmenes GMR, en particular BGN ⁵⁸ y observó que disminuyeron con la DDS, Daneman et al ⁵⁶ recientemente publicaron una revisión sistemática acerca del efecto de la DDS sobre la resistencia en UMI y no encontraron relación entre su uso y la aparición de resistencias. También en una revisión de Landelle et al ⁹⁶ se consideró la DDS como una de las medidas que reducen la resistencia antimicrobiana.

Sin embargo, los detractores del uso de la DDS dicen que no está recomendada porque existe amplia evidencia que sugiere que su uso puede incrementar la resistencia a antibióticos²⁸. Para apoyar esa afirmación citan dos revisiones de autores que se han posicionado de forma repetida en contra de la DDS^{169,180}.

Vincent⁸³ no recomienda su uso por no tener datos sobre la aparición de resistencias a largo plazo. Hay dos ECAs que reportan un incremento significativo de la resistencia en los microorganismos BGNA^{14,181}, pero el denominador fueron muestras o infecciones, no pacientes. Se ha publicado recientemente un estudio retrospectivo⁴¹ que va a favor de que la DDS favorece la aparición de resistencias. Analizan el impacto de la DDS durante 5 años en una UMI holandesa. El análisis de regresión logística demostró relación significativa entre la DDS y la resistencia a la tobramicina, estableciendo además que la resistencia a la colistina entre los BLEE surgió después de iniciar la DDS, aumentando significativamente las bacteriemias por gérmenes resistentes a colistina.

Por el contrario, casi de forma simultánea, se publica un estudio de Oostdijk et al¹⁰⁰ en el que se observa que las tasas de adquisición de BGN colistina resistente en el tracto respiratorio eran bajas y comparables con y sin el uso tópico de colistina.

Con respecto al efecto de la DDS a largo plazo varios estudios han demostrado que no aumenta sino que incluso disminuye la resistencia a antimicrobianos⁸⁴⁻⁸⁷. De forma contraria otros autores consideran que no debe utilizarse de manera rutinaria por los posibles efectos a largo plazo^{81, 82}.

5.3. Efecto de la DDS sobre subgrupos de GMR.

Con respecto a las infecciones por GMRs, obtuvimos los siguientes resultados por subgrupos:

1.- BLEE.

Los pacientes con 1 o más infecciones por enterobacterias BLEE positivas descendieron de forma significativa en el grupo con DDS, así como la respuesta inflamatoria sistémica, como se puede ver en la Tabla 6. Al analizar pacientes con 1 o más infecciones por subgrupos de GMR encontramos una reducción significativa en los pacientes con NAVM y bacteriemias secundarias por BLEE tras DDS.

Es muy relevante señalar que no sólo hay estudios que demuestran que la DDS no aumenta las resistencias, sino que incluso son varios los trabajos que han demostrado la eficacia de la DDS para erradicar brotes de CPN ^{70,76,77,79}. En nuestro estudio no hubo CPNs.

2.- SAMR.

En nuestra investigación el porcentaje de pacientes con uno o más SAMR, con y sin DDS, vemos que el número y porcentaje de este germen es mínimo y no hay diferencia significativa entre las dos cohortes. Esto contrasta con algunos estudios publicados que consideraron que la DDS seleccionaba SAMR ^{20,105}. Hemos de tener en cuenta a la hora de evaluar este aspecto que nuestro protocolo añade vancomicina al tratamiento, cuando se considera que hay riesgo de colonización o infección por SAMR. Se ha establecido que el protocolo habitual completo de DDS descrito previamente no cubría SAMR y por tanto podría favorecer el estado de portador y la infección por este germen lo que explicaría los hallazgos encontrados en pacientes que han recibido DDS ²⁰. Por eso se consideró que el uso de los antibióticos tópicos para DDS o DOS estaba contraindicado en esas UMIs.

En otro estudio se detectó un aumento de BGP's dos años después de introducir DDS en pacientes traumáticos con SAMR¹⁰⁵. Se solucionó con medidas de control¹⁰⁴. Esto fue descrito en el estudio multicéntrico de Sánchez et al²³ realizado en Madrid donde la colonización por SAMR fue mayor en el grupo con DDS estándar. Se efectuó un periodo de seguimiento y se observó que durante el ensayo descendió del 27,6% a un 8%. Por eso se ha añadido desde entonces al protocolo de DDS vancomicina en pasta y solución enteral. En tres estudios^{20,74,108} que usaron DDS mixta añadiendo vancomicina a la pasta y solución enteral demostraron que fue seguido del control de la infección, la transmisión y los brotes. Utilizando vancomicina enteral, las infecciones graves incluyendo la neumonía por SAMR, disminuyeron significativamente¹⁰⁸. En nuestro trabajo como comentamos tuvimos una baja incidencia antes de la DDS porque sólo teníamos tres pacientes con 1 o más infecciones por SAMR y, tras DDS, tuvimos exclusivamente un paciente.

No hubo tampoco ningún paciente con infección con SAMR y resistencia a linezolid como se ha descrito en otro estudio de Sánchez García et al⁷¹.

3.- ERV.

Como hemos dicho anteriormente, el uso de la vancomicina tópica en UMIs con altos niveles de SAMR puede aumentar la aparición de ERV y deben de ser valorados los riesgos y beneficios de la DDS y la DOS, en especial en las UMIs de EEUU donde es frecuente¹⁰². En nuestro estudio no tuvimos ni una sola infección por ERV. En un estudio de Jonge et al⁸ la colonización de ERV no varió con DDS y grupo control. En el trabajo de De Smet et al⁹ tuvieron colonización rectal por ERV, el 0,8% del grupo con DDS, el 6% en cuidados estándares y el 0,2% en el grupo con DOS.

4.- *Pseudomonas MR.*

En nuestro estudio los pacientes con *Pseudomonas MR* no disminuyeron significativamente tras DDS de forma global, pero observamos una disminución significativa en los pacientes con bacteriemia primaria o BRC tras DDS ($p: 0.018$). Varios estudios han demostrado disminución de BRC como en el estudio Parra Moreno et al²⁴ así como de bacteriemias adquiridas en UMI por *Pseudomonas aeruginosa* entre otros, como describieron De Smet et al⁹.

5.- *Acinetobacter baumannii.*

No se demostró una reducción significativa de infecciones por este gémen en nuestro estudio, aunque si hubo disminución en porcentaje de pacientes con infecciones tras DDS. Sin embargo un incremento transitorio en las infecciones exógenas de vías aéreas bajas por el *Acinetobacter baumannii* fue referida en una unidad respiratoria con un alto porcentaje de pacientes con traqueostomía mientras participaban en un ECA sobre DDS¹⁸².

5.4. Infecciones por *Clostridium difficile.*

En nuestro estudio, tras DDS, no hubo infecciones por *Clostridium difficile* lo que concuerda con otros trabajos publicados⁹⁷.

5.5. Efecto de la DDS sobre la colonización y la resistencia a los antibióticos tópicos aplicados en las infecciones estudiadas.

El 6,2 % de las muestras de infecciones tras DDS tienen colonización sensible a tobramicina y colistina, y la resistente a tobramicina ocurrió en un 11,1%, que son 9 infecciones que correspondieron a 7 pacientes. Las resistentes a colistina fueron el 3,7% de las muestras de infecciones que fueron 3 y se correspondían con 3 pacientes, datos que no son elevados¹⁰⁰. Tres pacientes, cada uno en una muestra de infecciones,

tuvieron resistencia a tobramicina y colistina a la vez (3,7%), en dos de ellas se aisló la *Klebsiella pneumoniae* y en otra la *Pseudomonas aeruginosa*. La resistencia a tobramicina fue más frecuente en las muestras con la *Klebsiella pneumoniae* (5 muestras) seguido de la *Pseudomonas aeruginosa* (2 muestras), el *Escherichia coli* (1 muestra) y *Acinetobacter baumannii* (1 muestra). No hemos podido comparar los datos con el grupo sin DDS ya que no hacíamos vigilancia antes de iniciarla, sólo disponíamos de las muestras diagnósticas y no todas tenían la sensibilidad a la colistina y la tobramicina testadas. Daneman et al⁵⁶ describieron en su meta-análisis una disminución en la resistencia a colistina, lo que es discutido por otros autores como Bassetti et al¹¹⁵ o Halaby et al⁴¹ quienes consideran que aumenta la resistencia tras su utilización. Fue más frecuente la resistencia a tobramicina como se describe en otros trabajos¹⁰⁰.

5.6. Efecto de la DDS sobre la resistencia a los antibióticos tópicos en los pacientes que se les aplicó.

Si consideramos el total de 522 pacientes con DDS, 10 pacientes tuvieron resistencia a colistina con una tasa (número de pacientes con muestras resistentes /1000 días de estancia) de 1,64 con un IC 95% (0.88; 3.04) y 22 pacientes a tobramicina con una tasa de 3,60 con un IC 95% (2.37; 5.46). De ellos, 8 pacientes tuvieron resistencia a los dos antibióticos con una tasa de 1,31 con un IC 95% (0.65; 2.62).

Nuestros resultados mostraron una baja incidencia de resistencias. Oostdijk et al¹⁰⁰ describieron que las tasas de adquisición de BGN resistente a colistina durante la DDS eran, en UMIs como las suyas, de baja endemicidad, de la resistencia a antibióticos, menores a 2,5/1000 días de riesgo. Esta cifra se incrementó cinco veces durante la colonización persistente por BGN y 15 veces durante el estado de portador

de BGN resistente a tobramicina. También se observó que las tasas de adquisición de BGN colistina resistente en el tracto respiratorio eran bajas y comparables con y sin DDS. Como hemos comentado previamente Daneman et al ⁵⁶ en un meta-análisis sobre DDS observaron que no encontraron relación con el uso de la DDS o la DOS y la aparición de resistencias, y que la teórica aparición de resistencia a largo plazo no se justifica con los datos disponibles. Encontraron disminución en la resistencia a colistina tras DDS. En el estudio de Ochoa-Aedilla et al ⁸⁴ en el seguimiento de resistencias de 5 años en una UMI con DDS, se concluyó que el uso prolongado de la misma no se asociaba con un incremento en la adquisición de flora resistente, hecho corroborado por otros estudios sobre resistencias a largo plazo ⁸⁵⁻⁸⁷.

Por el contrario, en un estudio retrospectivo recientemente publicado por Halaby et al ⁴¹ concluyeron que la DDS favorece la aparición de resistencias. Analizaron el impacto de la DDS durante 5 años en una UMI holandesa. El análisis de regresión logística demostró relación significativa entre la DDS y la resistencia a la tobramicina y, además, que la resistencia a la colistina entre los BLEE surgió después de iniciar la DDS debido a lo cual aumentaron significativamente las bacteriemias por gérmenes resistentes a colistina. Recomendaron por ello, que la DDS no se debe aplicar en brotes cuando las bacterias resistentes son prevalentes. Brink et al ⁷² describieron la aparición de CPN en enterobacterias en Sudáfrica y de la selección de cepas con resistencia a la colistina como consecuencia de la DDS. En respuesta a este estudio Silvestri et al ¹¹³, en una carta al editor sobre el trabajo de Brink ⁷², comentan que la dosis inadecuada de antimicrobianos enterales en el protocolo de DDS aplicado en ese estudio era el factor responsable del fallo de la descolonización por *Klebsiella pneumoniae* y de que eventualmente se volviera resistente a colistina ¹¹⁴.

En una editorial Kollef ⁸² cita un artículo de revisión sobre resistencia a colistina en *Klebsiella pneumoniae* ¹⁸³ donde exponen que el uso de colistina para la DDS no sólo falló para prevenir la colonización por enterobacterias productoras de BLEE, sino que aumentó la resistencia a la misma y ponían como referencias el estudio de Halaby ⁴¹ y Brink ⁷². Ellos consideraron además, que la exposición previa a colistina aumentó la resistencia de 0-5% a 55-69% tras el uso de DDS ⁴¹. Sin embargo Zanstra et al ¹⁰¹ en una carta al editor establecieron que el estudio de Halaby et al ⁴¹ es un estudio inapropiado y con bajo nivel de evidencia haciendo referencia a que las resistencias en la DDS son poco frecuentes.

Lübbert et al ⁹⁹ en su estudio aplicando DDS 7 días con colistina y gentamicina en 14 pacientes consecutivos con KPC, no encontraron diferencias en la descolonización de KPC entre DDS y control. Además, el uso de DDS les produjo un aumento del 19% de resistencia a colistina y de 45% a gentamicina, comparados con la ausencia de resistencia en el grupo control.

Bassetti et al ¹⁸⁴ describieron que tanto por la colistina oral, formando parte de la DDS, y también por los efectos ecológicos del protocolo, se produjo un aumento de la resistencia a colistina en BGNs. En una carta al director de Bassetti ¹¹⁵, acerca de unos comentarios de Silvestri sobre su artículo, consideró que aunque los estudios actuales de la DDS mostraban un resultado positivo a corto plazo no debía de utilizarse esta aplicación ni a largo plazo ni para tratamiento de brotes por GMRs ni en ambientes con tasas altas de resistencia. Añadió que la colistina y los aminoglucósidos debían reservarse para los brotes de KPC que estaban aumentando en todo el mundo. Además dado que varios estudios ^{41,72,99} habían demostrado que el uso de DDS podía aumentar la resistencia antimicrobiana entre BGN, opinó que el uso de la colistina debería de ser cuidadosamente considerado y probablemente evitado durante los brotes por BGNs MR.

5.7. Infecciones exógenas y endógenas.

Cuando analizamos las infecciones en el grupo con DDS como exógenas, endógenas primarias y secundarias observamos que el 87,7 % de las infecciones nosocomiales estudiadas fueron exógenas y el 13,6 % de ellas fueron endógenas secundarias, consiguiéndose, por tanto, una reducción del número de infecciones endógenas que es también objetivo de la DDS. Hammond et al ¹⁸² describieron un aumento de infecciones exógenas por *Acinetobacter baumannii* en un estudio tras utilizar DDS.

5.8. Etiología.

Cuando analizamos los gérmenes responsables de las infecciones observamos que no existe un germen realmente predominante ni antes ni después de la DDS. El más frecuente antes de DDS fue la *Klebsiella pneumoniae* (18,1%) seguido de la *Pseudomonas aeruginosa*, del *Enterobacter cloacae*, y del *Acinetobacter baumannii* (ver Tabla 11). Tras DDS, la *Klebsiella pneumoniae* disminuyó y la *Pseudomonas aeruginosa* pasó a ser el más frecuente (24,7%), seguido de la *Klebsiella pneumoniae* y del *Enterobacter cloacae*, pero en porcentajes no significativos. En el informe ENVIN-Helics 2011 ²⁰², teniendo en cuenta que no incluyeron las bacteriemias secundarias, en general, la *Pseudomonas aeruginosa* fue el germen más frecuente con un 13,93%, seguido del *Escherichia coli* con un 12,99% y de la *Klebsiella pneumoniae* con un 7,31%. En ENVIN-Helics 2012 ⁶ sigue siendo la *Pseudomonas aeruginosa* la más frecuente con un 14,55% seguido del *Escherichia coli* con un 13,57%, del *Enterococo faecalis* con un 7,9% y la *Klebsiella pneumoniae* con un 7,55%. Teniendo en cuenta el escaso porcentaje de UMIs que utilizan DDS en España y según los resultados descritos antes de la DDS (Octubre de 2010 a Septiembre 2011) en nuestra UMI la *Klebsiella*

pneumoniae era la más frecuente y tras DDS pasó a ser la *Pseudomonas aeruginosa*, a diferencia de lo descrito en el resto UMIs españolas. Al evaluar el efecto de la DDS sobre la descolonización de BGNA queda claro que la aplicación de la DDS en nuestra UMI ha producido una disminución de éstos gérmenes, y por tanto de las infecciones producidas por ellos, con una reducción significativa de los gérmenes que causaron infecciones por GMR (p: 0.001), muchas de las cuales eran BLEE positivas (p; 0.005).

5.9. Análisis por infecciones nosocomiales.

1.- NAVM.

Cuando analizamos los datos por infección nosocomial observamos que, tal como describimos previamente, en las 63 NAVM del grupo sin DDS se aislaron 65 gérmenes. Los más frecuentes fueron los mismos que para el grupo global, la *Klebsiella pneumoniae* (16,9%) seguido de la *Pseudomonas aeruginosa* (15,4%). Tras DDS en las 29 NAVM se aislaron 32 gérmenes. La *Pseudomonas aeruginosa* (18,8%) fue el más frecuente seguido de neumonías sin germen (18,8%).y del SAMS (12,5%). En el informe ENVIN-Helics 2011 ²⁰² la *Pseudomonas aeruginosa* (19,54%) y el *Staphylococcus aureus* (10,92%) fueron los gérmenes más frecuentemente aislados. Los resultados del ENVIN-Helics 2012 ⁶, también a nivel nacional, son similares con los de informe 2011 y a los de nuestra UMI tras DDS, pero no así con los datos de antes de DDS en que la *Klebsiella pneumoniae* fue como ya hemos mencionado, el germen más frecuente.

El diagnóstico clínico más frecuente de NAVM fue el de clínica compatible además de un infiltrado radiológico nuevo y persistente. Este patrón se encontró en el 87,7% en el grupo sin DDS y en el 75% en el de DDS.

En el informe ENVIN-Helics 2011²⁰² el 73,89% y en el informe 2012⁶ el 71,02% tuvieron este mismo criterio diagnóstico, por lo que nuestros datos son similares a los datos nacionales.

El diagnóstico microbiológico más frecuente de NAVM fue N4 con BAS cualitativo de forma significativa, (p: 0.008), frente a los otros criterios diagnósticos. En ambos grupos sin y con DDS, el BAS fue el más utilizado como criterio diagnóstico y en este sentido no se puede concluir que el tipo de muestra influyera en la disminución significativa de la tasa de NAVM. Por el contrario si nos hace reflexionar sobre la idoneidad de utilizar métodos más específicos, como LBA o BAS cuantitativo. En los informes ENVIN-Helics 2011²⁰² el diagnóstico de NAVM con el criterio N4 constituyó el 21,53% pero siendo más frecuente el N1 que fue del 29,5% sin embargo en el 2012⁶, el patrón N4 se estableció en el 25,8% pero siguió siendo más frecuente el N2 que fue del 36,75%.

Hubo una disminución significativa de NAVM por GMR con p: 0.001 con DDS. Analizando los datos globales, las NAVM fueron las infecciones más frecuentes en nuestro estudio y antes de DDS el 49,2% de los gérmenes aislados fueron GMR y con DDS esta tasa se redujo al 15,6%. En el informe ENVIN-Helics de 2011²⁰² el 38,51% de pacientes con NAVM tenían GMRs y en el de 2012⁶ el 48,41% de los pacientes, aumentado a nivel nacional. Sin embargo en nuestra UMI se objetiva la relevancia de la disminución con la DDS de los GMRs en las NAVMs. Cuando analizamos por pacientes con NAVM con 1 o más infecciones por subgrupos de GMR se observó disminución significativa tras DDS pasó del 27,6% al 3,7% en los BLEE. En el informe de 2011²⁰² fue 8,26% y en el de 2012⁶ fue 10,91%. Tras DDS nuestros resultados son inferiores a los nacionales.

La respuesta inflamatoria fue significativamente menor en el grupo DDS $p < 0.001$. En el informe ENVIN-Helics 2011²⁰² el 20,5% y en el ENVIN-Helics 2012⁶ el 22,4% de las NAVM tenían shock séptico. En nuestro estudio el 47,7% de las NAVM sin DDS y el 90,6% con DDS tenían shock séptico. Por tanto tenemos pacientes con NAVM con mucho más episodios de shock que a nivel nacional y las que se desarrollaron tras DDS tuvieron un mayor porcentaje de shock séptico.

Las infecciones exógenas fueron el 90,6% de las NAVM y el 9,4 % las endógenas secundarias. La mayoría de estas infecciones, por tanto, no tienen relación con la colonización previa. El 9,4% de las muestras de infecciones, tres muestras, tenía colonización resistente a tobramicina, aunque estos datos no son elevados¹⁰⁰. No se destacó ningún germen como colonizador, siendo en el número más frecuente la *Pseudomonas aeruginosa* (9,4% de las muestras), lo que coincide con el germen más frecuente de NAVM. No hubo muestras con resistencia a colistina. sólo a tobramicina en 3 muestras (9,4%).

2.- Infecciones urinarias.

De las 33 infecciones urinarias desarrolladas en el periodo sin DDS encontramos que los gérmenes más frecuentes fueron el *Acinetobacter baumannii* y el *Escherichia coli* ambas con un 14,7% cada uno. Tras DDS hubo 14 infecciones urinarias con reducción significativa de la tasa por 1000 días de sonda vesical y cambio de la etiología, En números absolutos las cifras fueron muy bajas, la *Candida albicans* y el *Escherichia coli* fueron los gérmenes más frecuentemente aislados con tres episodios cada uno (21,4%), respectivamente. Desapareció por completo la infección urinaria por *Acinetobacter baumannii* (ver Tabla 15).

Si comparamos los datos con los informes de ENVIN-Helics observamos como en el 2011²⁰² los gérmenes más frecuentes fueron el *Escherichia coli* con un 25,24 % y el *Enterococcus faecalis* con un 12,43%, y en el año 2012⁶ fueron el *Escherichia coli* con un 26,01% y la *Pseudomonas aeruginosa* con un 14,26%. Teníamos pues, en nuestra UMI, un número importante de infecciones urinarias por *Acinetobacter baumannii* que desaparecieron por completo tras comenzar la DDS, siendo tras la aplicación de ésta la *Candida albicans* y el *Escherichia. coli* los gérmenes más frecuente con 3 infecciones, a diferencia de los resultados nacionales, que en 2011 y 2012 que fueron la cuarta causa, por disminuir los BGNA en orina por efecto de la propia DDS, tal como describen Cavaliere et al⁶².

No hubo significación estadística para la respuesta inflamatoria sistémica en nuestro estudio. En los datos de los estudios de ENVIN-Helics el shock séptico apareció en pocos pacientes 4,03% en el 2011²⁰² y 4,27 % en el 2012⁶, siendo en nuestro estudio el 17,6% y el 28,6% antes y después de la DDS. Pensamos que nuestros pacientes con infecciones tras DDS eran enfermos muy graves con APACHE II superiores a 22, o sea, menos infecciones en pacientes más graves, lo que pudiera explicar la diferencia con los datos nacionales.

Sin embargo destaca la reducción significativa de los GMR que casi desaparecen, sólo fueron 2 (p: 0.033), sobre todo si tenemos en cuenta que el *Escherichia coli* sigue siendo uno de los gérmenes más frecuentes, y se mantiene la presencia de la *Klebsiella pneumoniae*, lo que expresa una disminución de los BLEE positivos como se muestra en los resultados globales. A nivel nacional los GMR que son BLEE constituyeron el 12,18% en 2011 y en nuestro estudio sin DDS eran muy superiores siendo del 47,1%. En nuestro estudio no hubo disminución significativa en pacientes con 1 o más infecciones tras DDS con ningún subgrupo de GMR y pasó de 51,7% a 21,4% tras DDS

para BLEE (p: 0.059). El 10,81% en el informe ENVIN-Helics 2012⁶ de los GMRs fueron BLEE cifra inferior a la que ocurre en nuestro trabajo tras DDS. No hubo colonizaciones resistentes a colistina o tobramicina.

3.- Bacteriemia primaria y BRC.

Las 26 bacteriemias primarias y BRC desarrolladas en el grupo sin DDS el germen más frecuente fue la *Klebsiella pneumoniae* (18,5%) seguidos con un 14,8% por el *Staphylococcus epidermidis* y del *Enterobacter cloacae* respectivamente. Tras DDS en las 16 infecciones desarrolladas la *Pseudomonas aeruginosa* fue la más frecuente con un 41,2% seguidas de la *Klebsiella pneumoniae* (17,6%) y del *Enterobacter cloacae* (11,8%), Desaparece, también tras DDS, las candidemias y la bacteriemia por SAMR (ver Tabla 17). En los informe ENVIN-.Helics de 2011²⁰² y 2012⁶ el *Staphylococcus epidermidis* es el germen más frecuentemente aislado con un porcentaje en el 2011²⁰² de 22,25% y en el informe del 2012⁶ del 22,61% y el ECN fue el segundo, en 2011²⁰² el 9,69% y en el 2012⁶ fue del 9,28%. Tras DDS la *Pseudomonas aeruginosa* predominó en nuestro estudio, como sucedió a nivel global en todas las infecciones.

No hubo significación estadística ni en la respuesta inflamatoria sistémica ni en GMR entre ambos grupos. En el informe ENVIN-Helics 2011²⁰² el 17,31% tuvieron shock séptico y en el 2012⁶ el 21,15% sin embargo en nuestro estudio este porcentaje era mayor, en torno al 40%, antes y después de la DDS.

Cuando valoramos los pacientes con uno o más infección por subgrupos de GMR se observó un aumento significativo de la *Pseudomonas aeruginosa* MR tras DDS con p: 0.018, de 0% antes DDS a 23,5% tras DDS (4 pacientes). En el informe 2012⁶ fue de 5,84% inferior a nuestro resultado. Tuvimos una muestra de BRC por *Pseudomonas aeruginosa* resistente a tobramicina y colistina.

4.- Bacteriemias secundarias.

De las 43 bacteriemias secundarias desarrolladas en el grupo sin DDS se aislaron 45 gérmenes. La *Klebsiella pneumoniae* fue el más frecuente en este grupo con el 28,9% y la *Pseudomonas aeruginosa* la segunda con el 15,6%. Tras DDS la *Pseudomonas aeruginosa* pasó a ser el germen más frecuente (27,8%) seguido de la *Klebsiella pneumoniae* (16,7%). Asimismo desaparecieron las bacteriemias secundarias por *Candida albicans* y la secundarias por *Enterococcus faecalis*, SAMS y SAMR (ver Tabla 19). Los datos a nivel nacional expuestos en el ENVIN-Helics son diferentes a los nuestros antes de iniciar DDS. En en 2011²⁰² era la *Pseudomonas aeruginosa* (13,42%), el *Escherichia coli* (9,90%) y la *Klebsiella pneumoniae* (9,58%) los gérmenes más frecuentes, mientras que en 2012⁶ eran los gérmenes más frecuentes los mismos en porcentajes similares, coincidiendo en que tras DDS la *Pseudomonas aeruginosa* es la más frecuente.

No hubo diferencias significativas entre ambos grupos en lo referente a respuesta inflamatoria, ni en GMRs (ver Tabla 18). Al analizar el subgrupo de pacientes con 1 o más bacteriemias observamos una disminución significativa en los BLEE p: 0.042 pasando al 23,1% tras DDS. A nivel nacional en el informe ENVIN-Helics 2011²⁰² fue de 16,85% y en 2012⁶ fue 11,55% muy inferior a nuestros resultados. El porcentaje de pacientes con shock en el 2011²⁰² fue del 29,9 y en el 2012⁶ del 34,78%, mientras que en nuestro estudio alrededor del 70% de las infecciones tuvieron shock séptico. Una explicación sobre el alto porcentaje de pacientes con shock en nuestro estudio podría ser que son pacientes muy graves con APACHE II >20.

Se aislaron en dos pacientes tres muestras (16,6%) con la *Klebsiella pneumoniae*, siendo resistente a colistina y tobramicina a la vez en dos de ellas (11,1%).

Con respecto al origen de las bacteriemias secundarias observamos en nuestro estudio como las secundarias a infección respiratoria y origen abdominal fueron las más frecuentes con y sin DDS, disminuyendo el número de ambas tras DDS. En el informe ENVIN-Helics 2011 ²⁰² la primera causa fue la secundaria a infección respiratoria que constituyó 36,48% y la secundaria a infección abdominal que constituyó el 28,34%. En el informe ENVIN-Helics 2012 ⁶ la primera causa fue la respiratoria con un 37,32%, seguida de la de origen abdominal con un 31,16%. Nuestros resultados, por tanto, son superponibles con los nacionales.

5.10. Mortalidad.

Si analizamos los resultados de la tabla 6 observamos como al analizar la mortalidad de ambos grupos, con y sin DDS, no existen diferencias significativas. Hemos de aclarar que comparamos la mortalidad de los pacientes que desarrollan las infecciones nosocomiales descritas no la de todos los pacientes con o sin DDS. También queremos señalar que nuestro estudio no tenía como objetivo la mortalidad, ya que no se diseñó con ese fin. Varios meta-análisis han valorado el efecto sobre la mortalidad ^{7,45, 47, 48, 50, 52, 54}. De ellos varios mostraron un beneficio en la supervivencia ^{7,47, 50, 52, 53}.

En dos estudios holandeses cuyo objetivo era detectar el impacto sobre la mortalidad ^{8,9}, encontraron reducción significativa con DDS. En uno de ellos el de Jonge et al ⁸ se redujo un 40% con DDS cuando se aplicó a todos los pacientes. En el otro ECA de Smet et al ⁹, se comparó DDS con DOS y cuidados estándares y se observó que tanto la DDS como la DOS reducían la mortalidad en el mismo porcentaje comparado con los cuidados estándares (OR 0.83 p: 0.02; OR 0.86 p: 0.045, respectivamente), aunque la reducción fue mayor con DDS.

En una revisión de la base de datos Cochrane publicada en 2009⁵³ se concluyó que la una revisión de 36 estudios con 6914 pacientes con DDS, hubo una disminución significativa de la mortalidad con OR 0.75, 95% IC 0.65-0.87. En un meta-análisis de Silvestri et al⁵² encontraron con DDS una reducción significativa de la mortalidad del 29% (OR 0.71; IC 95%, 0.61-0.82; p<0,001). Un estudio con DDS realizado por la Cochrane tuvo también un impacto significativo sobre la mortalidad⁶³, Se han descrito las intervenciones que reducen la mortalidad en UMI y entre ellas destaca la DDS con un grado de evidencia A^{15,16,190}. Además en una revisión de 2014 publicada por el ESICM corrobora una vez más que la DDS disminuye la mortalidad⁶⁸.

Sin embargo después hubo otro meta-análisis, publicado en una revista americana de alto impacto, con resultados opuestos¹⁸⁸. Silvestri et al⁶⁶ en su estudio con DOS no encontraron reducción significativa de la mortalidad.

5.11. Coste-eficiencia.

En cuanto al coste-eficiencia, la agencia de Calidad del Departamento de Salud y Recursos Humanos¹¹⁹ de EEUU considera a la DDS como un procedimiento económico, con un coste de menos de 10€ / día y que reduce las infecciones nosocomiales^{44,46,46,51,53} y la mortalidad^{52,53,63}.

En nuestro estudio la comparación por antibióticos entre ambos períodos (ver Tabla 20 y Figura 15) mostró un descenso en el consumo tras DDS, sobre todo de antibióticos relacionados con el tratamiento de GMRs: colistina, vancomicina, meropenem e imipenem. De Jonge et al⁸ observaron una disminución del consumo de ciprofloxacino, ceftazidima e imipenem tras aplicar DDS. De Smet et al⁹ describieron un descenso del consumo de carbapenems tras DDS de 47,5% y de ciprofloxacino de 31,4% con aumento del consumo de cefalosporinas.

En la Tabla 28 se observa el gasto en euros detallado en ambos períodos en función del coste del antibiótico en nuestro hospital, con un ahorro total de 28.450,78 €. La reducción en el consumo global de antibióticos ha sido comunicada previamente por otros estudios como en el ensayo de Madrid ²³ que encontró una reducción de costes basada fundamentalmente en un acortamiento de la estancia de los supervivientes y una menor utilización de antibióticos sistémicos.

Por supuesto hay que evaluar el coste de aplicar la DDS que ha sido un criterio utilizado por los detractores de la DDS para no ponerla en marcha ¹⁷⁸, considerando un coste por día de 50€. Sin embargo el coste en nuestra UMI fue de 13 € para la DDS estándar y 22.3 € para la mixta, por paciente y día. Un estudio de costes-efectividad realizado en 13 UMIs de Holanda ¹²¹ que comparó el tratamiento estándar con DDS y con DOS, valoró el precio de la medicación que fue de 0,87 €/día para DOS y para la DDS de 10,48 €/día. Los costes totales por paciente fueron para cuidados estándar 41.941 €, para DOS 40.433 € y para DDS 41.183 €, bastantes similares a nuestro coste anual que fue de 41.780,5 €.

El ahorro por infección en nuestro estudio fue para cada NAVM: de 57.405 € ¹²⁸, lo que supuso un ahorro de 1.951.770 €. En las Infecciones urinarias el precio tal cual hemos descrito de 862 \$ ¹³¹ por infección de orina lo que supuso un ahorro de 16.378 \$, y por tanto un total de 12.732,64 €. Para las bacteriemias primarias y BRC, con coste 36.120 ¹³⁰ € por cada una, el gasto total sería de 361.200 €. Por último en las bacteriemias secundarias, si consideramos un coste por episodio de 25.155 \$ ¹²⁷ el ahorro sería de 654.030 \$, o sea, de 508.458,36 €.

Considerando el coste de la DDS en un año y el ahorro por disminución del consumo antibiótico, el total de ahorro tras la aplicación de la DDS en nuestro hospital durante un año ha sido de 2.820.831,28 €.

Habría que concluir por tanto, que el ahorro tras la aplicación de la DDS en nuestro hospital durante un año ha sido de un montante de 2.820.831,28 €. Nuestros datos reflejan un ahorro importante para nuestro sistema sanitario que sin duda hay que considerar en estos momentos de crisis económica.

6. CONCLUSIONES

6. CONCLUSIONES

La DDS es una estrategia que trata de prevenir o erradicar de forma selectiva los 15 MPP que contribuyen a la morbilidad y mortalidad ^{7,45,47,52,53} en pacientes críticos. En nuestro estudio concluimos:

- 1.- La aplicación durante un año de la DDS demostró una reducción significativa de las tasas de infecciones nosocomiales, que era el objetivo principal de nuestro estudio. Es decir de las NAVM, de las infecciones urinarias asociada a sondaje vesical y de las bacteriemias secundarias. La tasa de bacteriemia primaria y BRC disminuyó pero no significativamente.
- 2.- Los pacientes con infecciones por GMR disminuyeron significativamente (p: 0.017), así como las muestras las que se aislaron GMR (p:0.001) y la tasa de GMR (p<0.001) tras DDS, en una UMI que partía de altas tasas de resistencia, hecho muy relevante.
- 3.-Tras DDS los pacientes con infecciones con BLEE disminuyeron de forma significativa. (p: 0.005), además del descenso a sólo una del número pacientes con ≥ 1 infecciones por SAMR, sin infección por ERV.
- 4.- No hubo infecciones por *Clostridium difficile*, tras la aplicación de DDS.
- 5.- El porcentaje de pacientes con infecciones con DDS y colonización resistente a los antibióticos tópicos utilizados en la DDS, colistina y tobramicina fueron bajos. Sólo 3 pacientes, el 5,45%, tuvieron resistencia a colistina, 7 pacientes (12,7%) resistencia a tobramicina, y 3 pacientes, el 5.45%, a ambos antibióticos.

6.- La tasa de resistencia en los 522 pacientes con DDS para la colistina fue de 1,64 pacientes/1000 estancias y de tobramicina de 3,60/1000 estancias. La resistencia a ambos antibióticos fue de 1,31/1000 estancias.

7.- La mayoría de las infecciones fueron exógenas, el 87,7%, seguidas con un 13,6% de las endógenas secundarias.

8.- Hubo cambio en la etiología de los gérmenes causantes de las infecciones nosocomiales. Tras DDS la *Pseudomonas aeruginosa* fue el germen más frecuente, seguido de la *Klebsiella pneumoniae*.

9.- Tras la aplicación durante 1 año de DDS hubo un menor consumo antibiótico siendo el ahorro total estimado de 2.820.831,28 €.

7. BIBLIOGRAFIA

7. BIBLIOGRAFIA

1. Vincent J-L: Nosocomial infections in adult intensive-care units. *Lancet* 2003; 361:2068-77.
2. Vincent J-L, Rello J, Marshall J, et al: International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units, *JAMA* 2009; 302:2323-9.
3. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001; 29:1303-10.
4. Informe EPINE 2012;<http://hws.vhebrón.net/epine/>
5. Melsen WG, Rovers MM, Groenwold RH. et al. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis of individual patient data from randomised prevention studies. *Lancet Infect Dis* 2013; 13:665-71.
6. Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas (GTEI). Estudio Nacional de Vigilancia de la Infección Nosocomial en Servicios de Medicina Intensiva, informe 2012. ENVIN HELICS 2012.
7. D'Amico R, Pifferi S, Leonetti C, Torri V, Tinazzi A, Liberati A. Effectiveness of antibiotic prophylaxis in critically ill adult patients: systematic review of randomised controlled trials. *Br Med J* 1998; 316:1275-85.
8. 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; 362:1011-6.

9. De Smet AM, Kluytmans JA, Cooper BS, et al. Decontamination of the digestive tract and oropharynx in ICU patients. *N Engl J Med* 2009; 360:20-31.
10. 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.
11. Pugin J, Auckenthaler R, Lew DP, Suter PM. Oropharyngeal decontamination decreases incidence of ventilator-associated pneumonia. A randomized, placebo controlled, double-blind clinical trial. *JAMA* 1991; 265:2704-10.
12. Bergmans DC, Bonten MJ, Gaillard CA, et al. Prevention of ventilator-associated pneumonia by oral decontamination: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:382-8.
13. Stoutenbeek CP, van Saene HK, Miranda DR, Zandstra DF. The effect of selective decontamination of the digestive tract on colonisation and infection rate in multiple trauma patients. *Intensive Care Med* 1984;10:185-92.
14. Verwaest C, Verhaegen J, Ferdinande P et al. Randomized controlled trial of selective digestive decontamination in 600 mechanically ventilated patients in a multi-disciplinary intensive care unit. *Crit Care Med* 1997; 25: 63-71.
15. Nathens AB, Marshall JC. Selective decontamination of the digestive tract in surgical patients. A systematic review of the evidence. *Arch Surg* 1999; 134: 170-6.
16. Krueger WA, Lenhart FP, Neeser G, 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.

17. Bonten MJ, Kulberg BJ, van Dalen R, et al: Selective digestive decontamination in patients in intensive care. The Dutch Working Group on Antibiotic Policy. *J. Antimicrob Chemother* 2000; 46:351-62.
18. Johanson WS, Pierce AK, Sandford JP. Changing pharyngeal bacterial flora of hospitalized patients. Emergence of gram-negative bacilli. *N Engl J Med* 1969; 281: 1137-40.
19. Van der Waaij D, Berghuis-de Vries JM, Lekkerkerk-van der Wees JEC. Colonization resistance of the digestive tract in conventional and antibiotic-treated mice. *J Hyg (Lond)* 1971; 69:405-11.
20. De la Cal MA, Cerda E, van Saene HK, et al. Effectiveness and safety of enteral vancomycin to control endemicity of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a medical/surgical intensive care unit. *J Hosp Infect* 2004; 56:175-83.
21. Silvestri L, Monti Bragadin C, Milanese M, et al. Are most ICU infections really nosocomial?. A prospective observational cohort study in mechanically ventilated patients. *J Hosp Infect* 1999; 42:125-33.
22. Rodríguez-Roldán JM, Altuna-Cuesta A, López A, et al. Prevention of nosocomial lung infection in ventilated patients: use of an antimicrobial pharyngeal nonabsorbable paste. *Crit Care Med* 1990; 18:1239-42.
23. Sánchez García M, Cambronero Galache JA, López Díaz 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. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:908-16.
24. Parra Moreno ML, Arias RS, de la Cal López MA, et al. Effect of selective digestive oropharyngeal decontamination on the nosocomial and multiresistant microorganisms incidence in critically ill patients. *Med Clin (Barc)* 2002; 118; 361-4.

25. Sirvent JM, Torres A, Vidaur L, et al. Tracheal colonisation within 24 h of intubation in patients with head trauma; risk factor for developing early-onset ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 2000; 26:1369-72.
26. Sirvent JM, Torres A, El-Ebiary M, et al. Protective effect of intravenously administered cefuroxime against nosocomial pneumonia in patients with structural coma. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:1729-34.
27. Dodek P, Keenan S, Cook D, et al. Evidence-based clinical practice guideline for the prevention of ventilator-associated pneumonia. *Ann Intern Med* 2004; 141: 305-13.
28. Collard HR, Saint S, Matthay MA. Prevention of ventilator-associated pneumonia. Comments and responses. *Ann Intern Med* [Letter] 2004:140:486-7.
29. Van Saene HK, Petros AJ, Ramsay G, Baxby D. All great truths are iconoclastic: selective decontamination of the digestive tract moves from heresy to level 1 truth. *Intensive Care Med* 2003; 29:677-90.
30. De la Cal MA, Cerdá E, Abella A, García Hierro P. Classification of microorganisms according to the pathogenicity, In: *Infection Control in the Intensive Care Medicine*, 3rd Edition, Van Saene HFK, Silviestri L, De la Cal MA, Gullo A, (Eds), Springer Verlag, Milano 2012; pp29-40.
31. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. The APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985; 13:818-29.
32. Stiefel U, Pultz NJ, Harmoinen J, et al. Oral administration of betalactamase preserves colonization resistance of piperacillin-treated mice. *J Infect Dis* 2003; 188:1605-9.
33. Stoutenbeek CP, Van Saene HK, Miranda DR, Zandstra DF. A new technique of infection prevention in the intensive care unit by selective digestive decontamination of the digestive tract. *Acta Anaesthegiol Belg* 1983; 34:209-21.

34. Carlet J. The gut is the epicentre of antibiotic resistance. *Antimicrob Resist Infect Control* 2012; 1:39.
35. WHO Ebola Response Team. Ebola virus disease in West Africa—the first 9 months of the epidemic and forward projections. *N Engl J Med* 2014; 371:1481-95.
36. Taneja R, Marshall JC: Vasoactive agents and the gut: fueling the motor of multiple organ failure. *Crit Care Med [Letter]* 2000; 28:3107-8.
37. Van Uffelen R, van Saene HK, Fidler V, Löwenberg A. Oropharyngeal flora as a source of bacteria colonizing the lower airways in patients on artificial ventilation. *Intensive Care Med* 1984; 10:233-7.
38. Silvestri L, van Saene HK, Zandstra DF. Preventing infection using selective decontamination of the digestive tract. In HK van Saene, L. Silvestri, MA de la Cal, A Gullo (eds). *Infection control in the intensive care unit*. Springer, Milan, 3rd edition, 2012; pp 203-15.
39. Acquarolo A, Urli T, Perone G, Giannotti C, Candiani A, Latronico N. Antibiotic prophylaxis of early onset pneumonia in critically ill comatose patients. A randomized study. *Intensive Care Med* 2005; 31:510-6.
40. Rello J, Díaz E, Roque M, Vallés J. Risk factors for developing pneumonia within 48 hours of intubation. *Am J Resp Crit Care Med* 1999; 159:1742-6.
41. Halaby T, Al Nalemi N, Kluytmans J, van der Palen J, Vandenbroucke-Grauls CM. Emergence of colistin resistance in Enterobacteriaceae after the introduction of selective digestive tract decontamination for the treatment in a intensive care unit. *Antimicrobial Agents Chemother* 2013; 57:3224-9.

42. Krueger WA, Heining A, Grabein B, Unertl K, Sánchez-García M. Selective digestive tract decontamination and spread of colistin resistance: antibiotic prophylaxis is not a substitute for hygiene. *Antimicrob Agents Chemother* [Letter] 2014; 58:3574-5.
43. Anonymous. Selective digestive decontamination: 65 SDD RCTs. available at: <http://www.signavitae.com/sdd/sddrcts>; accessed 2 March 2014.
44. Oostdijk EA, Kesecioglu J, Schultz MJ, et al. Effects of decontamination of the oropharynx and intestinal tract on antibiotic resistance in ICUs: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014; 312:1429-37.
45. 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* 1991; 338:859-62.
46. Baxby D, van Saene HK, Stoutenbeek CP, Zandstra DF. Selective decontamination of the digestive tract; 13 years on, what it is and what it is not. *Intensive Care Med* 1996; 22:699-706.
47. Liberati A, D'Amico R, Pifferi S, Torri V, Brazzi L. Antibiotic prophylaxis to reduce respiratory tract infections and mortality in adults receiving intensive care. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; CD000022.
48. Safdar N, Said A, Lucey MR. The role of selective decontamination for reducing infection in patients undergoing liver transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Liver Transpl* 2004; 10:817-27.
49. 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.

50. Silvestri L, van Saene HK, Milanese M, Gregori D, Gullo A. Selective decontamination of the digestive tract reduces bloodstream infections and mortality in critically ill patients. Systematic review of randomized, controlled trials. *J Hosp Infect* 2007; 65:187-203.
51. Silvestri L, van Saene HK, Casarin A, Berlot G, Gullo A. Impact of selective decontamination of the digestive tract on carriage and infection due to Gram-negative and Gram-positive bacteria: a systematic review of randomised controlled trials. *Anaesth Intensive Care* 2008; 36:324-38.
52. 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.
53. Liberati A, D'Amico R, Pifferi S, Torri V, Brazzi L, Parmenlli E. Antibiotic prophylaxis to reduce respiratory tract infections and mortality in adults receiving intensive care. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 Oct 7; CD000022.
54. Silvestri L, van Saene HK, Zandstra DF, Marshall JC, Gregori D, Gullo A. Impact of selective decontamination of the digestive tract on multiple organ dysfunction syndrome: systematic review of randomized controlled trials. *Crit Care Med* 2010; 38:1370-6.
55. Silvestri L, Milanese M, Taylor N, Piacente N, Zandstra DS, van Saane. Selective digestive decontamination reduces ventilator-associated tracheobronchitis. *Respir Med* 2010; 104:1953-5.
56. Daneman N, Sarwar S, Fowler A, Cuthbertson BH; on behalf of the ScDDCU Canadian Study Group. Effect of selective decontamination on antimicrobial resistance in intensive care units: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2013; 13:328-41.

57. Oostdijk EA, de Smet AM, Kesecioglu J, Bonten MJ; Dutch SOD-SDD Trialists Group The role of intestinal colonization with Gram-negative bacteria as a source for intensive care unit-acquired bacteremia. *Crit Care Med* 2011;39:961-6.
58. 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.
59. Oudemans-van Straaten HM, Endeman H, Bosman RJ, et al. Presence of tobramycin in blood and urine during selective decontamination of the digestive tract in critically ill patients, a prospective cohort study. *Critical Care* 2011; 15(5): R240.
60. Mol M, van Kan HJ, Schultz MJ, 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: 903-6.
61. Ramnarain D, de Lange DW, Meulenbelt J. Acute renal failure due to tobramycin intoxication during selective digestive tract decontamination. *Intensive Care Med* [Letter] 2011; 37:1386-7.
62. Cavaliere F, Sciarra M, Crociani E, Proietti R, Magalini SI. Serum levels of tobramycin during selective decontamination of the gastrointestinal tract. *Minerva Anestesiol* 1988; 54:223-6.
63. Meta-analysis of randomised controlled trials of selective decontamination of the digestive tract. *Selective Decontamination of the Digestive tract. Trialists Colaborative Group. BMJ* 1993; 28; 307:525-32.

64. Heyland OK, Cook DJ, Jaeschke R, Griffith L, Lee HN, Guyatt GH. Selective decontamination of the digestive tract. An overview. *Chest* 1994; 105:1221-9.
65. Luiten EJT, Hop WC, Lange JF, Bruining HA. Controlled clinical trial of selective decontamination for the treatment of severe acute pancreatitis. *Ann Surg* 1995; 22:57-65.
66. Silvestri L, van Saene HK, Zandstra DF, Viviani M, Gregory D. SDD, SOD or oropharyngeal chlorhexidine to prevent pneumonia and to reduce mortality in ventilated patients: which manoeuvre is evidence-based? *Intensive Care Med* [Letter] 2010; 36:1436-7.
67. Price R, MacLennan G, Glen J; SuDDICU collaboration. Selective digestive or oropharyngeal decontamination and topical oropharyngeal chlorhexidine for prevention of death in general intensive care: systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2014 Mar 31; 348: g2197.
68. Rello J. Selective decontamination of the digestive tract. In: *Clinical evidence in intensive care*. ESICM systematic review group (eds). Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft. Berlin, 2011: pp 187-90.
69. Woodford N, Tierno PM Jr, Young K, et al. Outbreak of *Klebsiella pneumoniae* producing a new carbapenem-hydrolyzing class A beta-lactamase, KPC-3, in a New York Medical Center. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48:4793-9.
70. Zuckerman T, Benyamini N, Sprecher H, et al. SCT in patients with carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae*: a single center experience with oral gentamicin for the eradication of carrier state. *Bone Marrow Transplant* 2011; 46:1226-30.

71. Sánchez García M, De la Torre MA, Morales G, et al. Clinical outbreak of linezolid resistant *Staphylococcus aureus* in an intensive care unit. *JAMA* 2010; 303: 2260-4.
72. Brink AJ, Coetzee J, Corcoran C, 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.
73. Vasudevan A, Mukhopadhyay A, Li J, Yuen E, Tambyah P. A prediction tool for nosocomial multi-drug resistant gram-negative bacilli infections in critically ill patients-prospective observational study. *BMC Infect Dis* 2014 25; 14:615. [Epub ahead of print]
74. Silvestri L, Milanese M, Oblach L, et al. Enteral vancomycin to control methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* outbreak in mechanically ventilated patients. *Am J Infect Control* 2002; 30:391-9.
75. Centers for disease control and prevention (CDC). Vital Signs: Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2013; 62:165-70.
76. Saidel-Odes L, Polachek H, Peled N, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of selective digestive decontamination using oral gentamicin and polymyxin E for eradication of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* carriage. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2012; 33:14-9.
77. Brun-Buisson C, Legrand P, Rauss A, et al. Intestinal decontamination for control of nosocomial multiresistant gram-negative bacilli. Study of an outbreak in an intensive care unit. *Ann Intern Med* 1989; 110:873-81.

78. Viviani M, Silvestri L, van Saene HK, Gullo A. Surviving sepsis campaign guidelines: selective decontamination of the digestive tract still neglected. *Crit Care Med [Letter]*. 2005; 33:462-3.
79. Tascini C, Sbrana F, Flammini S, et al; GENGUT Study Group. Oral gentamicin gut decontamination for prevention of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* infections: relevance of concomitant systemic antibiotic therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58:1972-6.
80. Pfeiffer CD, Beldavs ZG. Much to do about carbapenem-resistant enterobacteriaceae: why supplementing surveillance may be the key to stopping spread. *Infect Control Hosp Epidemiol [Letter]* 2014; 35:984-5.
81. Keyt H, Faverio P, Restrepo MI. Prevention of ventilator-associated pneumonia in the intensive care unit: A review of the clinically relevant recent advancements. *Indian J Med Res* 2014; 139:814-21.
82. Kollef MH, Micek ST. Rational use of antibiotics in the ICU: balancing stewardship and clinical outcomes. *JAMA [Editorial]* 2014; 312:1403-4.
83. Vincent JL. Selective digestive decontamination for everyone, everywhere?. *Lancet* 2013; 362:1006-7.
84. Ochoa-Aedilla ME, García Cañas A, Gómez-Mediavilla K, et al. Long term use of selective decontamination of the digestive tract does not increase antibiotic resistance; a 5-year prospective cohort study. *Intensive Care Med* 2011; 37:1458-65.
85. Heininger A, Meyer E, Schwab F, Marschal M, Unertl K, Krueger WA. Effects of long-term routine use of selective digestive decontamination on antimicrobial resistance. *Intensive Care Med* 2006; 32:1569-76.

86. 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.
87. Houben AJ, Oostdijk EA, van der Voort PH, Monen JC, Bonten MJ, van der Bij AK; ISIS-AR Study Group. Selective decontamination of the oropharynx and the digestive tract, and antimicrobial resistance: a 4 year ecological study in 38 intensive care units in the Netherlands. *J Antimicrob Chemother* 2014; 69:797-804.
88. Jernberg C, Löfmark S, Edlund C, Jansson JK. Long-term impacts of antibiotic exposure on the human intestinal microbiota. *Microbiology* 2010; 156:3216-23.
89. Sommer MO, Dantas G, Church GM. Functional characterization of the antibiotic resistance reservoir in the human microflora. *Science* 2009; 325:1128-31.
90. Wright GD. The antibiotic resistome: the nexus of chemical and genetic diversity. *Nature Reviews Microbiology* 2007; 5:175-86.
91. Buelow E, Gonzalez TB, Versiuis D, et al. Effects of selective digestive decontamination (SDD) on the gut resistome. *J Antimicrob Chemother* 2014; 69: 2215-23.
92. van Saene JJ, van Saene HK, Stoutenbeek CP, Lerk CF. Influence of faeces on the activity of antimicrobial agents used for decontamination of the alimentary canal. *Scand J Infect Dis* 1985; 17:295-300.
93. Al Naiemi N, Heddema ER, Bart A, et al. Emergence of multidrug-resistant Gram-negative bacteria during selective decontamination of the digestive tract on an intensive care unit. *J Antimicrob Chemother* 2006; 58:853-6.

94. Singh R, Nieuwdorp M, Ten Berge IJ, Bemelman FJ, Geerlings SE. The potential beneficial role of faecal microbiota transplantation in diseases other than *Clostridium difficile* infection. *Clin Microbiol Infect* 2014 Oct 1.[Epub ahead of print].
95. Nathan C, Cars O. Antibiotic resistance--problems, progress, and prospects. *N Engl J Med* 2014; 371:1761-3.
96. Landelle C, Marimuthu K, Harbarth S. Infection control measures to decrease the burden of antimicrobial resistance in the critical care setting. *Curr Opin Crit Care* 2014; 20:499-506.
97. Gold H, Peleg AY. Decontamination of the digestive tract in ICU patients. *N Engl J Med [Letter]* 2009 14;360:2139-1.
98. Oostdijk EA, de Smet AM, Blok HE, et al. Ecological effects of selective decontamination on resistant Gram-negative bacterial colonization. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:452-7.
99. Lübbert C, Fauchaux 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.
100. 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.
101. Zandstra DF, Rommes JH, de la Cal MA, Silvestri L, Taylor N, van Saene HK. Colistin resistance during selective digestive tract decontamination is uncommon. *Antimicrob Agents Chemother [Letter]* 2014; 58:626.

102. Sievert DM, Ricks P, Edwards JR, et al: National Healthcare Safety Network (NHSN) Team and Participating NHSN Facilities: Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2009–2010. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2013, 34(1):1-14.
103. De Smet AMGA. Selective decontamination of the oropharynx and the digestive tract in ICU patients. Thesis, 2009, ISBN 978-90-393-523-17.
104. Lingnau W, Allerberger F. Control of an outbreak of methicilin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) by hygienic measures in a general intensive care unit. *Infection* 1994; 22 Suppl. 2:S135-9.
105. Lingnau W, Berger J, Javorsky F, Fille M, Allerberger F, Benzer H. Changing bacterial ecology during a five year period of selective intestinal decontamination. *J Hosp Infect* 1998; 39:195-206.
106. De la Cal MA, Cerda E, García-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. *Ann Surg* 2005; 241:424-30.
107. Top J, Willems R, van der Velden S, Asbroek M, Bonten M. Emergence of clonal complex 17 *Enterococcus faecium* in The Netherlands. *J Clin Microbiol* 2008; 46: 214-9.
108. Silvestri L, Solidoro A, Milanese M, et al. Topical oropharyngeal vancomycin to control methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* lower airway infection in ventilated patients. *Minerva Anesthesiol* 2010; 76:193-202.

109. Vernon MO, Hayden MK, Trick WE, Hayes RA, Blom DW, Weinstein RA; Chicago Antimicrobial Resistance Project (CARP). Chlorhexidine gluconate to cleanse patients in a medical intensive care unit: the effectiveness of source control to reduce the bioburden of vancomycin-resistant enterococci. *Arch Intern Med* 2006; 166:306-12.
110. Climo MW, Sepkowitz KA, Zuccotti G, et al. The effect of daily bathing with chlorhexidine on the acquisition of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, vancomycin-resistant *Enterococcus*, and healthcare-associated bloodstream infections: results of a quasi-experimental multicenter trial. *Crit Care Med* 2009; 37:1858-65.
111. Huang SS, Septimus E, Kleinman K, et al. CDC Prevention Epicenters Program; AHRQ DECIDE Network and Healthcare-Associated Infections Program. Targeted versus universal decolonization to prevent ICU infection. *N Engl J Med* 2013; 368:2255-65.
112. Oostdijk EA, de Smet AM, Kesecioglu J, Bonten MJ; Dutch SOD-SDD Trialists Group. Decontamination of cephalosporin-resistant *Enterobacteriaceae* during selective digestive tract decontamination in intensive care units. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67:2250-3.
113. Silvestri L, Negri C, Taylor N, Zandstra DF, van Saene HK. Inappropriate dose of enteral antimicrobials promotes resistance. *J Clin Microbiol* [Letter] 2013; 51: 1664.
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, Righi E. SDD and colistin resistance: end of a dream? *Intensive Care Med* 2014; 40:1066-7.
116. De Smet AM, Hopmans TE, Minderhoud AL, et al. Decontamination of the digestive tract and oropharynx: hospital acquired infections after discharge from the intensive care unit. *Intensive Care Med* 2009; 35:1609-13.
117. Silvestri L, van Saene HK, de la Cal MA, Sarginson RE, Thomann C. Prevention of ventilator associated pneumonia by selective decontamination of the digestive tract. *Eur Respir J [Letter]*. 2008; 32:241-3.
118. Van Nieuwenhoven CA, Buskens E, Bergmans DC, van Tiel FH, Ramsay G, Bonten MJ. Oral decontamination is cost-saving in the prevention of ventilator-associated pneumonia in intensive care units. *Crit Care Med* 2004; 32:126-30.
119. Collard HR, Saint S. Preventative practices for ventilator associated pneumonia. In KG Shojania, B Duncan, KM McDonald, RM Wachter (eds). *Making health care safer: A critical analysis of patient safety practices. Evidence report/technology assessment n°43*. Agency for Healthcare Research and Quality, publication 01-E058. Rockville, MD, 2001.
120. García-San Vicente B, Canut A, Labora A, Otazua M, Corral E. Selective decontamination of the digestive tract: repercussions on microbiology laboratory workload and costs, and antibiotic resistance trends. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2010; 28:75-81.
121. Oostdijk EA, de Wit GA, Bakker M, de Smet AM, Bonten MJ; Dutch SOD-SDD trialists group. Selective decontamination of the digestive tract and selective oropharyngeal decontamination in intensive care unit patients: a cost-effectiveness analysis. *BMJ Open* 2013 March 5;3(3) pii: e002529.

122. Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, O'Brien BJ, Stoddart GL. Methods for the economic evaluation of health care programmes 3rd edn. Oxford; Oxford University Press, 2005.
123. Petrou S, Grey A. Economic evaluation alongside randomized controlled trials; desing, conduct, analysis, and reporting. *BMJ* 2011 Apr 7; 342: d1548.
124. Boersma C, Carides GW, Atthobari J, Voors AA, Postma MJ. An economic assessment of losartan-based versus atenolol-based therapy in patients with hypertension and left-ventricular hypertrophy; results from the Losartan Intervention For Endpoint reduction (LIFE) study adapted to The Netherlands. *Clin Ther* 2007; 29:963-71.
125. Simoens S. Health economic assessment a methodological primer. *Int J Environ Res Public Health* 2009; 6:2950-66.
126. Zimlichman E, Henderson D, Tamir O, et al. Health care-associated infections: a meta-analysis of costs and financial impact on the US health care system. *JAMA Intern Med* 2013;173:2039-46.
127. Laupland KB, Lee H, Gregson DB, Manns BJ. Cost of intensive care unit-acquired bloodstream infections. *J Hosp Infect* 2006; 63:124-32,
128. Álvarez Lerma F, Sánchez García M, Lorente L, et al. Guidelines for the prevention of ventilator-associated pneumonia and their implementation. The Spanish "Zero-VAP" bundle. *Med Intensiva* 2014; 38:226-36.
129. Olaechea PM, Palomar M, Alvarez Lerma F, et al; ENVIN-HELICS Group. Morbidity and mortality associated with primary and catheter-related bloodstream infections in critically ill patients. *Rev Esp Quimioter* 2013; 26:21-9.

130. Palomar M, Álvarez-Lerma F, Riera A, et al; Bacteremia Zero Working Group. Impact of national multimodal intervention to prevent catheter-related bloodstream infection in the ICU. The Spanish experience. *Crit Care Med* 2013; 41:2364-72.
131. Scott RD. The Direct Medical Costs of Healthcare-Associated Infections in U.S. Hospitals and the Benefits of Prevention. Division of Healthcare Quality Promotion. National Center for Preparedness, Detection and Control of Infectious Diseases. Centers for Disease Control and Prevention. March 2009.
132. Dijkstra LM, Roos D, Gerhards MF, Tijssen JG, Gouma DJ, Dijkgraaf MG. Cost-effectiveness of perioperative selective decontamination of the digestive tract versus placebo in elective gastrointestinal surgery. *Dig Surg* 2012; 29:384-90.
133. Smit MJ, van der Spoel JI, de Smet AM, de Jonge E, Kuiper RA, van Lieshout EJ. Accumulation of oral antibiotics as an adverse effect of selective decontamination of the digestive tract; a series of three cases. *Intensive Care Med* 2007; 33: 2025-6.
134. Barret JP, Jeschke MG, Herndon DN. Selective decontamination of the digestive tract in severely burned pediatric patients. *Burns* 2001; 27: 439-45.
135. Cerra FB, Maddaus MA, Dunn DL, et al. Selective gut decontamination reduces nosocomial infections and length of stay but not mortality or organ failure in surgical intensive care unit patients. *Arch Surg* 1992; 127:163-7.
136. Melsen WG, de Smet AM, Kluytmans JA, Bonten MJ; Dutch SOD-SDD Trialists' Group. Selective decontamination of the oral and digestive tract in surgical versus non-surgical patients in intensive care in a cluster-randomized trial. *Br J Surg* 2012; 99:232-7.
137. Petros A, Silvestri L, Booth R, Taylor N, van Saene H. Selective decontamination of the digestive tract in critically ill children: systematic review and meta-analysis. *Pediatr Crit Care Med* 2013; 4:89-97.

138. Silvestri L, de la Cal MA, Taylor N, van Saene HK, Parodi PC. Selective decontamination of the digestive tract in burn patients: an evidence-based maneuver that reduces mortality. *J Burn Care Res* 2010; 31:372-3.
139. Lingnau W, Berger J, Javorsky F, Lejeune P, Mutz N, Benzer H. Selective intestinal decontamination in multiple trauma patients: prospective, controlled trial. *J Trauma* 1997; 42:687-94.
140. Pneumatikos I, Koulouras V, Nathanail C, Goe D, Nakos G. Selective decontamination of subglottic area in mechanically ventilated patients with multiple trauma. *Intensive Care Med* 2002; 28:432-7.
141. Quinio B, Albanèse 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; 109:765-72.
142. Stoutenbeek CP, van Saene HK, Little RA, Whitehead A; Working Group on Selective Decontamination of the Digestive Tract.. The effect of selective decontamination of the digestive tract on mortality in multiple trauma patients. *Intensive Care Med* 2007; 33:261-70.
143. Bion JF, Badger I, Crosby HA, et al. Selective decontamination of the digestive tract reduces gram-negative pulmonary colonization but not systemic endotoxemia in patients undergoing elective liver transplantation. *Crit Care Med* 1994; 22:40-9
144. Arnow PM, Carandang GC, Zabner R, Irwin ME. Randomized controlled trial of selective bowel decontamination for prevention of infections following liver transplantation. *Clin Infect Dis* 1996; 22:997-1003
145. Hellinger WC, Yao JD, Álvarez S, et al. A randomized, prospective, double-blinded evaluation of selective bowel decontamination in liver transplantation. *Transplantation* 2002; 73:1904-9.

146. Rayes N, Seehofer D, Hansen S, et al. Early enteral supply of Lactobacillus and fibre versus selective bowel decontamination: A controlled trial in liver transplant recipients. *Transplantation* 2002; 74:123-7.
147. Rolando N, Gimson A, Wade J, Philpott-Howard J, Casewell M, Williams R. Prospective controlled trial of selective parenteral and enteral antimicrobial regimen in fulminant liver failure. *Hepatology* 1993; 17:196-201.
148. Martínez-Pellus AE, Merino P, Bru M, et al. Endogenous endotoxemia of intestinal origin during cardiopulmonary bypass. Role of type of flow and protective effect of selective digestive decontamination. *Intensive Care Med* 1997; 23:1251-7
149. Yu J, Xiao YB, Wang XY. Effects of preoperatively selected gut decontamination on cardiopulmonary bypass-induced endotoxemia. *Chin J Traumatol* 2007; 10: 131-7.
150. Bouter H, Schippers EF, Luelmo SA, et al. No effect of preoperative selective gut decontamination on endotoxemia and cytokine activation during cardiopulmonary bypass: a randomized, placebo-controlled study. *Crit Care Med* 2002; 30: 38-43.
151. Silvestri L, van Saene HK. Selective digestive decontamination to prevent pneumonia after esophageal surgery. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 16: 220-1.
152. Farran L, Llop J, Sans M, et al. Efficacy of enteral decontamination in the prevention of anastomotic dehiscence and pulmonary infection in esophagogastric surgery. *Dis Esophagus* 2008; 21:159-64.
153. Tetteroo GW, Wagenvoort JH, Castelein A, Tilanus HW, Ince C, Bruining HA. Selective decontamination to reduce gram-negative colonisation and infections after oesophageal resection. *Lancet* 1990; 335:704-7.

154. Diepenhorst GM, van Ruler O, Besselink MG, et al. Influence of prophylactic probiotics and selective decontamination on bacterial translocation in patients undergoing pancreatic surgery: a randomized controlled trial. *Shock* 2011; 35:9-16.
155. Roos D, Dijksman LM, Tijssen JG, Gouma DJ, Gerhards MF, Oudemans-van Straaten HM. Systematic review of perioperative selective decontamination of the digestive tract in elective gastrointestinal surgery. *Br J Surg* 2013; 100:1579-88.
156. Ruza F, Alvarado F, Herruzo R, et al. Prevention of nosocomial infection in a pediatric intensive care unit (PICU) through the use of selective digestive decontamination. *Eur J Epidemiol* 1998; 14:719-27.
157. Zobel G, Kuttinig M, Grubbauer HM, Semmelrock HJ, Thiel W. Reduction of colonization and infection rate during pediatric intensive care by selective decontamination of the digestive tract. *Crit Care Med* 1991; 19:1242-6.
158. Smith SD, Jackson RJ, Hannakan CJ, Wadowsky RM, Tzakis AG, Rowe MI. Selective decontamination in pediatric liver transplants. A randomized prospective study. *Transplantation* 1993; 55:1306-9.
159. 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. *Crit Care Med* 1993; 21:1466-73.
160. Zwaveling JH, Maring JK, Klompmaker IJ, et al. Selective decontamination of the digestive tract to prevent postoperative infection: a randomized placebo-controlled trial in liver transplant patients. *Crit Care Med* 2002; 30:1204-9.

161. Roos D, Dijkstra LM, Oudemans-van Straaten HM, de Wit LT, Gouma DJ, Gerhards MF. Randomized clinical trial of perioperative selective decontamination of the digestive tract versus placebo in selective gastrointestinal surgery. *Br J Surg* 2011; 98:1365-72.
162. Schardey HM, Joosten U, Finke U, et al. The prevention of anastomotic leakage after total gastrectomy with local decontamination. A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. *Ann Surg* 1997; 225:172-80.
163. Gosney M, Martin MV, Wright AE. The role of selective decontamination in acute stroke. *Age Ageing* 2006; 35:42-7.
164. Bos Eyssen ME, van Doorn PA, Jacobs BC, et al. Selective digestive tract decontamination decreases time on ventilator in Guillain-Barré syndrome. *Neurocrit Care* 2011; 15:128-33.
165. Bastin AJ, Ryanna KB. Use of selective decontamination of the digestive tract in United Kingdom intensive care units. *Anaesthesia* 2009; 64:46-9.
166. Canter RR, Harvey SE, Harrison DA, et al. Observational study of current use of selective decontamination of the digestive tract in UK critical care units. *Br J Anaesth* 2014; 113:610-7.
167. Reis Miranda D, Citerio G, Perner A, et al. Use of selective digestive tract decontamination in European intensive cares: the ifs and whys. *Minerva Anestesiol* 2014 Dec 5. [Epub ahead of print]
168. Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias. Grupo de trabajo de Enfermedades Infecciosas. Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial (ENVIN) en UCIS españolas. Disponible en <http://hws.vhebron.net/envin-helics> (acceso de octubre 2013).

169. Kollef MH. Selective digestive decontamination should not be routinely employed. *Chest* 2003; 123:464S-8S.
170. Ferrer M, Torres A, González J, et al. Utility of selective digestive decontamination in mechanically ventilated patients. *Ann Intern Med* 1994; 120:389-95.
171. Farr BM. Reasons for non-compliance with infection control guidelines. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000; 21:411-6.
172. Antman EM, Lau J, Kupelnick B, Mosteller F, Chalmers TC. A comparison of results of meta-analyses of randomized control trials and recommendation of clinical experts. *JAMA* 1992; 268:240-8.
173. Vincent JL. Evidence-based medicine in the ICU. Important advances and limitations. *Chest* 2004; 126:592-600.
174. Kollef MH. Prevention of hospital-associated pneumonia and ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2004; 32:1396-405.
175. Gastinne H, Wolff M, Delatour F, Faurisson F, Chevret S. A controlled trial in intensive care units of selective decontamination of the digestive tract with non-absorbable antibiotics. The French Study Group on Selective Decontamination of the Digestive Tract. *N Engl J Med* 1992; 326:594-9.
176. Wiener J, Itokazu G, Nathan C, Kabins SA, Weinstein RA. A randomized, double-blind, placebo controlled trial of selective digestive decontamination in a medical-surgical intensive care unit. *Clin Infect Dis* 1995; 20:861-7.
177. Tablan OC, Anderson LJ, Arden NH, Breiman RF, Butler JC, McNeil MM. Guideline for the prevention of nosocomial pneumonia. The Hospital Infection Control Practices Advisory Committee, Centers for Disease Control and Prevention. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1994; 15:587-627.

178. Fabregas N, Alcon A, Torres A. Lower airway infection. In: van Saene HKF, Silvestri L, de la Cal MA, editors. Infection control in the intensive care unit 2nd ed Milano, Springer-Italia; 2005. pp. 315-55.
179. Collard HR, Saint S, Matthay MA. Prevention of ventilator-associated pneumonia: an evidence-based systematic review. *Ann Intern Med* 2003; 138:494-501.
180. Ebner W, Kropec-Hübner A, Daschner FD. Bacterial resistance and overgrowth due to selective decontamination of the digestive tract. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000; 19:243-7.
181. Rocha LA, Martín MJ, Pita S, et al. Prevention of nosocomial infections in critically ill patients by selective decontamination of the digestive tract. A randomized, double blind, placebo-controlled study. *Intensive Care Med* 1992; 18:398-404.
182. Hammond JM, Potgieter PD. Long-term effects of selective decontamination on antimicrobial resistance. *Crit Care Med* 1995; 23:637-45.
183. Ah YM, Kimb AJ, Lee JY. Colistin resistance in *Klebsiella pneumoniae*. *Int J Antimicrobial Agents* 2014; 44:8-15.
184. Bassetti M, Nicolau DP, Calandra T. What's new in antimicrobial use and resistance in critically ill patients? *Intensive Care Med* 2014; 40:422-6.
185. Rello J, Lode H, Cornaglia G, Masterton R; the VAP care bundle contributors. A European care bundle for prevention of ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 2010; 36:773-80.

186. The first European Consensus Conference in Intensive Care Medicine: selective decontamination of the digestive tract in intensive care patients. The European Society of Intensive Care Medicine; Société Réanimation de Langue Française. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1992; 13:609-11.
187. Bonten MJ, van Tiel FH, van der Geest S, Stobberingh EE, Gaillard. *Enterococcus faecalis* pneumonia complicating topical antimicrobial prophylaxis. *N Engl J Med* 1993; 328:209-10.
188. Van Nieuwenhoven CA, Buskens E, van Tiel FH, Bonten MJ. Relationship between methodological trial quality and the effects of selective digestive decontamination on pneumonia and mortality in critically ill patients. *JAMA* 2001; 286:335-40.
189. National Institute for Health and Clinical Excellence. National Patient Safety Agency. August 2008; Reference NICE/NPSA/2008/PSG002. Available at: www.nice.org.uk/nicemedia/live/12053/41684/41684.pdf; accessed 2 April 2014.
190. Zandstra DF, van Saene HK. Selective decontamination of the digestive tract as infection prevention in the critically ill. A level 1 evidence-based strategy. *Minerva Anesthesiol* 2011; 77:212-9.
191. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N Engl J Med* 2000; 342:1301-8.
192. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001; 345:1359-67.

193. Annane D, Sebille V, Charpentier C, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fluodrocortisone on mortality in patient with septic shock. *JAMA* 2002; 288:862-71.
194. Sociedad Española de Medicina Intensiva Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC). .Recomendación de descontaminación digestiva selectiva en pacientes de riesgo. En: indicadores de calidad en el enfermo crítico. Actualización 2011. Sociedad Española de Medicina Intensiva Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC). Ed SEMICYUC. Madrid. 2011: p59.
195. Silvestri L, Petros AJ, de la Cal MA, Visintin S. Selective digestive decontamination. Why are intensivists more “resistant” than microorganisms? *Minerva Anestesiol* 2011; 77:658-9.
196. Torres A, Carlet J, Ventilator-associated pneumonia. European Task Force on Ventilator-Associated Pneumonia. *Eur Respir J* 2001; 17:1034-45.
197. Collard HR, Saint S. Preventative practices for ventilator-associated pneumonia. En: Shojania KG, Duncan BW, McDonald KM, Wachter RM, editors. Making Health Care Safer: A critical analysis of patient safety practices. Evidence Report/Technology Assessment No 43. Agency for Healthcare Research and Quality publication 01-E058. Rockville, MD, Agency for Healthcare Research and Quality; 2001.
198. Cantón R, Pérez-Vázquez M, Oliver A, et al. Evaluation of the Wider system, a new computer-assisted image-processing device for bacterial identification and susceptibility testing. *J Clin Microbiol* 2000; 38:1339-346.

199. Grupo MENSURA. Recommendations from MENSURA for selection of antimicrobial agents for susceptibility testing and criteria for the interpretation of antibiograms. *Rev Esp Quimioter* 2000; 13:73-86.
200. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections. *Am J Infect Control* 1988; 16:128-40.
201. Meersseman W, Lagrou K, Spriet I et al. Significance of the isolation of *Candida* species from airway samples in critically ill patients: a prospective, autopsy study. *Intensive Care Med* 2009; 35:1526-31.
202. Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas (GTEI). Estudio Nacional de Vigilancia de la Infección Nosocomial en Servicios de Medicina Intensiva, informe 2011. ENVIN HELICS 2011.