



eman ta zabal zazu

Universidad  
del País Vasco

Euskal Herriko  
Unibertsitatea

# RESISTENCIA A ANTIBIÓTICOS EN DOS UNIDADES DE MEDICINA INTENSIVA DE UN HOSPITAL TERCIARIO: EFECTO DE LA DESCONTAMINACIÓN DIGESTIVA SELECTIVA

YANIRE LLORÉNS VILLAR  
2022



# Resistencia a antibióticos en dos Unidades de Medicina Intensiva de un hospital terciario: efecto de la descontaminación digestiva selectiva.

Yanire Lloréns Villar

PharmaNanoGene: Farmacocinética, Nanotecnología y Terapia génica

Departamento de Farmacia y Ciencia de los Alimentos

Universidad del País Vasco

-2022-



# AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, me gustaría agradecer a Alicia y a Andrés la oportunidad que me brindasteis al contar conmigo para la realización de esta tesis doctoral, por el tema de especial interés y porque era un reto. Daros las gracias a los dos, por vuestra paciencia, tolerancia, perseverancia, entusiasmo y esfuerzo incansable. Habéis sido unos maestros de vida para mí, como profesionales y como personas, sois increíbles, gracias. Espero que este no sea un final y sea un nuevo comienzo, por más retos si es posible juntos. También agradecer a Marian, Arantxa y Ana, que me hayáis guiado y acompañado en este viaje, gracias.

Agradecer a todos mis compañeros del Departamento de la facultad por contar conmigo y ayudarme en mis comienzos del doctorado, especialmente a Amaia S, Edu, Josune, Amaia M , Paola y Helena B.

A mis compañeros de trabajo del Servicio de Farmacia del Hospital Universitario de Álava, por acogerme, enseñarme, ayudarme y colaborar conmigo para que este trabajo haya sido posible, especialmente a Lola, Olatz, Cristina, Amaia LT y Juanjo.

Y para terminar no podría acabar sin agradecer a mi familia, a mis hermanos y papás, por creer siempre en mí y haberme enseñado valores tan importantes en la vida, como el esfuerzo, la superación, el coraje, nunca darme por vencida y luchar por lo que siento, para poder poner mi granito de arena. Y Julen, no me olvido de ti, qué decirte, tantas cosas. Te estoy muy agradecida por ayudarme a ser mi mejor versión y por enseñarme cada día nuevas lecciones de vida. Sin vuestro apoyo, habría sido imposible conseguirlo. Mil gracias.



*“Lo que sabemos es una gota de agua,  
lo que ignoramos es el océano”*

Isaac Newton

*“Nadie está a salvo de las derrotas.  
Pero es mejor perder algunos combates  
en la lucha por nuestros sueños,  
que ser derrotado sin saber siquiera  
por qué se está luchando”*

Paulo Coelho



# GLOSARIO







**OMS o WHO:** Organización Mundial de la Salud

**UE:** Unión Europea

**OECD:** Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos

**ECDC:** Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades

**EMA:** Agencia Europea del Medicamento

**EFSA:** Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria

**ESAC-NET:** European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network

**ATC:** Clasificación anatómica, terapéutica y química

**DDD:** Dosis diaria definida

**PRAN:** Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos

**PROA:** Programa de Optimización de Uso de Antimicrobianos

**IAAS:** Infección Asociada a la Asistencia Sanitaria

**EPINE:** Estudio de Prevalencia de las Infecciones Nosocomiales en España

**ENVIN:** Estudio Nacional de Vigilancia de la Infección Nosocomial

**HELICS:** Hospitals in Europe Link for Infection Control through Surveillance

**NAV:** Neumonía Asociada a Ventilación mecánica

**IU:** Infección Urinaria relacionada con sondaje uretral

**BP:** Bacteriemia Primaria

**BRC:** Bacteriemia Relacionada con Catéter

**IHI:** Institute for Healthcare Improvement

**UCI o ICU:** Unidad de Cuidados Intensivos

**BMR:** Bacterias multirresistentes

**DDS o SDD:** Descontaminación Digestiva Selectiva

**DOS o SOD:** Descontaminación Orofaringea Selectiva

**SARM o MRSA:** *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina

**BLEE o ESBL:** betalactamasas de espectro extendido

**JIACRA:** Joint Interagency Antimicrobial Consumption and Resistance Analysis

**AMC:** consumo de antimicrobianos

**AMR:** resistencia a antimicrobianos

**PK/PD:** farmacocinética/farmacodinamia

**HUA:** Hospital Universitario de Álava

**ERIC:** European Registry for Intensive Care

**CMI o MIC:** concentración mínima inhibitoria

**CLSI:** Clinical and Laboratory Standards Institute

**CoNS:** *Staphylococcus* coagulasa negativo

**HLGR:** resistencia de *E. faecalis* frente a altas concentraciones de gentamicina

**SDD-ICU:** UCI con protocolo de DDS

**No SDD-ICU:** UCI sin protocolo de DDS

**VRE:** Enterococcus resistente a vancomicina

**MDR:** multirresistente

**XDR:** extremadamente resistente

# ÍNDICE





<b>Glosario</b>	17
-----------------	----

## **1- INTRODUCCIÓN**

1- Resistencia antimicrobiana, un problema de salud pública.	25
La importancia en el paciente crítico.	
2- Descontaminación Digestiva Selectiva	34
3- Relación de la resistencia antimicrobiana con el consumo de antibióticos	40

<b>2- OBJETIVOS</b>	49
---------------------	----

## **3- DESARROLLO EXPERIMENTAL**

### **Capítulo 1: Antibiotic susceptibility trend before and after long-term use of selective digestive decontamination: a 16-year ecological study**

1. Introduction	55
2. Methods	57
3. Results	59
4. Discussion	70
5. Supplementary material	77

### **Capítulo 2: Does selective digestive decontamination (SDD) increases antibiotic resistance? Comparison of two Intensive Care Units (with and without SDD) of the same tertiary hospital**

1. Introduction	111
2. Methods	112
3. Results	114
4. Discussion	126
5. Supplementary material	137

<b>4- DISCUSIÓN</b>	157
---------------------	-----

<b>5- CONCLUSIONES</b>	169
------------------------	-----

<b>6- BIBLIOGRAFÍA</b>	173
------------------------	-----



# I) INTRODUCCIÓN







## **1- RESISTENCIA ANTIMICROBIANA, UN PROBLEMA DE SALUD PÚBLICA. LA IMPORTANCIA EN EL PACIENTE CRÍTICO**

La resistencia a los antimicrobianos es una amenaza mundial que requiere de una atención urgente multisectorial. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha declarado la resistencia a los antimicrobianos como una de las diez principales amenazas mundiales para la salud pública a las que se enfrenta la humanidad. La rápida propagación mundial de microorganismos que han adquirido nuevos mecanismos de resistencia, como respuesta al uso inadecuado y al abuso de antimicrobianos, entre otras causas, hace que se den infecciones difíciles de tratar, lo que conlleva un aumento de los costes para los sistemas sanitarios, ya que requieren estancias hospitalarias prolongadas y mayor necesidad de cuidados intensivos<sup>1</sup>.

La OMS advirtió que, si no se toman acciones efectivas, se estima que puede haber 10 millones de muertes anuales por resistencia a los antibióticos en 2050, con un importante efecto en la economía mundial<sup>2</sup>. Por ello, en el año 2015, la Asamblea Mundial de la Salud estableció el Plan de Acción Mundial sobre la resistencia a los antimicrobianos, para garantizar la continuidad del tratamiento y prevención de las infecciones con medicamentos eficientes y seguros, utilizados racionalmente y accesibles.

El Plan de Acción Mundial de la OMS se resume en los siguientes cinco objetivos<sup>3</sup>:

- 1- Mejorar el conocimiento y la comprensión de la resistencia a los antimicrobianos mediante comunicación efectiva, educación y formación.
- 2- Fortalecer el conocimiento y la evidencia a través de la vigilancia y la investigación.
- 3- Reducir la incidencia de infección mediante medidas de saneamiento efectivas, higiene y medidas de prevención de la infección.
- 4- Optimizar la utilización de antimicrobianos en humanos y animales.
- 5- Desarrollo económico para la inversión sostenible que tenga en cuenta las necesidades de todos los países y fomentar la investigación en nuevos medicamentos, herramientas de diagnóstico, vacunas y otras intervenciones.

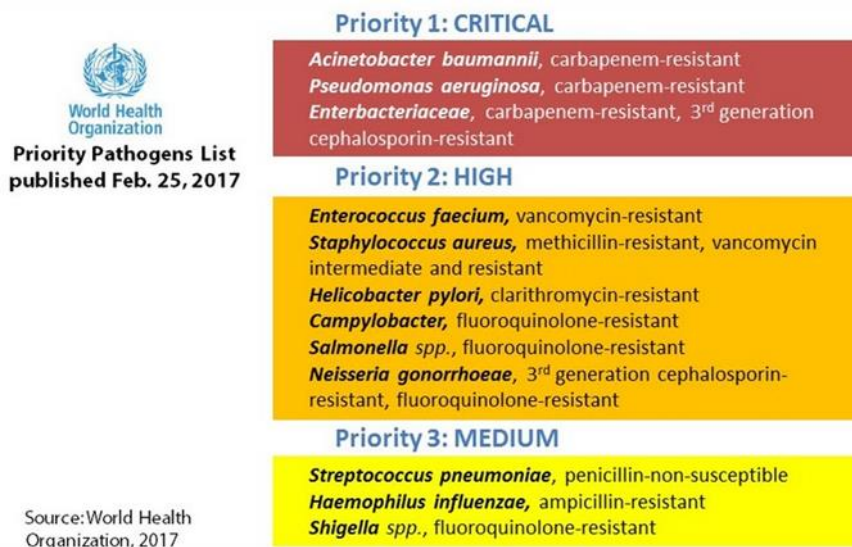
---

<sup>1</sup> World Health Organization. Antimicrobial resistance. 17 November 2021.

<sup>2</sup> Sule A. Antimicrobial resistance-a global challenge that deserves more attention. *Eur J Hosp Pharm*. March 2022 Vol 29 N°2.

<sup>3</sup> Global Action Plan on Antimicrobial Resistance. World Health Organization.

La OMS también publicó en el año 2017, un listado de los microorganismos resistentes a antibióticos clasificados según su prioridad: prioridad 1: crítica, prioridad 2: alta y prioridad 3: media, con la finalidad de promover la investigación y desarrollo de nuevos antibióticos. La Figura 1 muestra como especialmente suponen una amenaza las bacterias Gram negativas resistentes a múltiples antibióticos<sup>4</sup>.



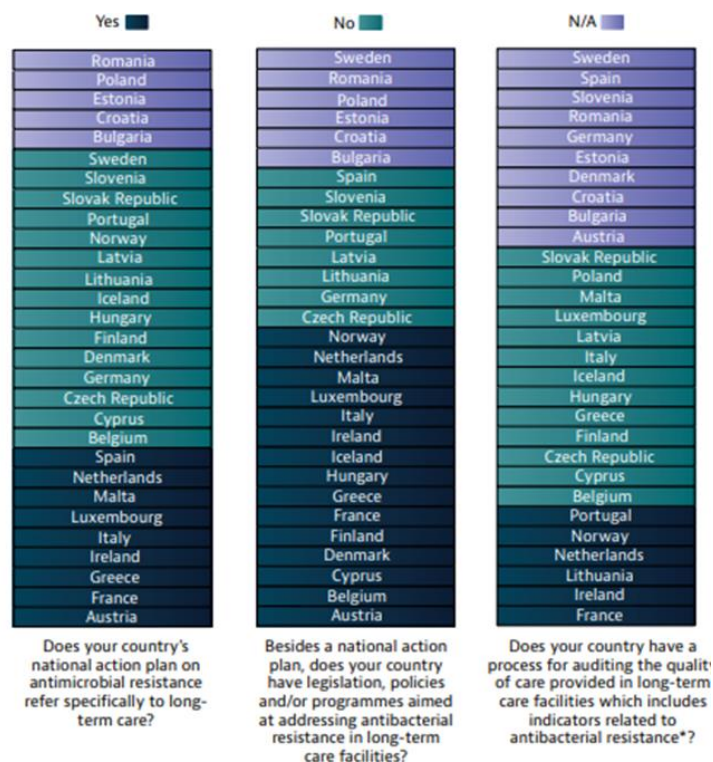
**Figura 1.** Lista de prioridad de microorganismos resistentes a antimicrobianos publicada por la OMS en el año 2017<sup>4</sup>.

En Europa, la Comisión Europea, en el año 2017 estableció también un plan de acción alineado con los objetivos estratégicos del Plan de Acción Global de la OMS, potenciando la investigación, nuevos modelos económicos y estableciendo políticas para promover el uso adecuado y prudente de los antibióticos<sup>4</sup>.

La Figura 2 muestra la situación de los diferentes países de la Unión Europea (UE) sobre políticas de resistencia a antimicrobianos. En primer lugar, si el país presenta un plan de acción nacional sobre la resistencia a antimicrobianos específicamente en la atención sanitaria de larga duración;

<sup>4</sup> Antimicrobial Resistance in the EU/EEA: A One Health Response. 2022. OECD, ECDC, EFSA, EMA.

en segundo lugar, si además cuentan con legislación, políticas y programas para abordar la resistencia a los antimicrobianos en la atención sanitaria de larga duración, y en último lugar, si tienen auditorías que midan la calidad mediante indicadores relacionados con la resistencia a los antibacterianos.

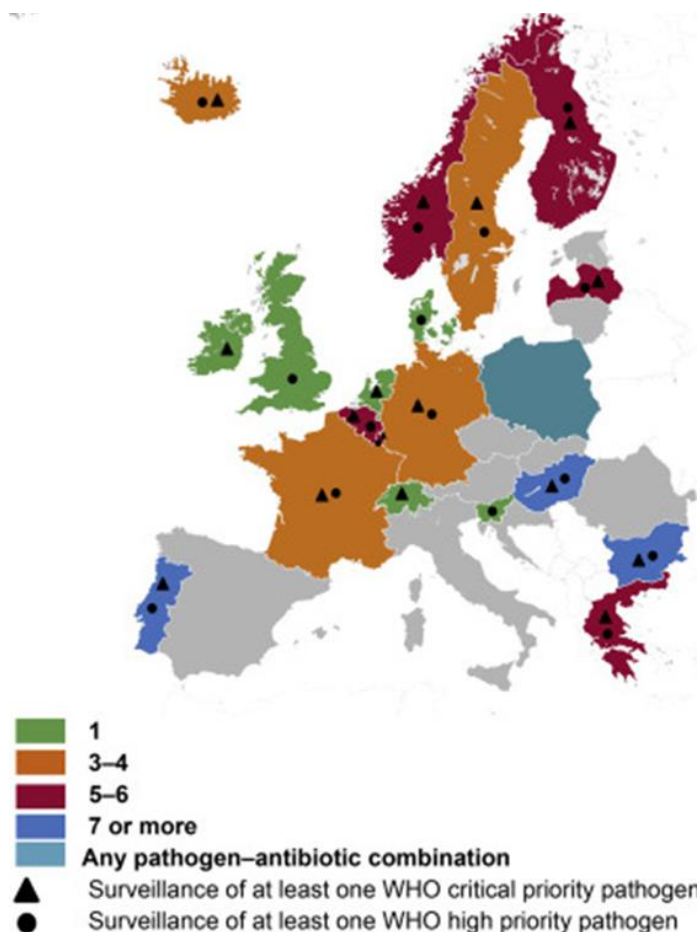


**Figura 2.** Políticas de diferentes países de la UE que aborden especialmente las resistencias a los antimicrobianos en centros sanitarios de larga duración<sup>4</sup>.

El Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades (ECDC) estimó que cada año hay más de 670.000 infecciones en la UE debido a bacterias resistentes a antibióticos y que aproximadamente 33.000 personas mueren como consecuencia directa de estas infecciones<sup>4</sup>.

<sup>4</sup> Antimicrobial Resistance in the EU/EEA: A One Health Response. 2022. OECD, ECDC, EFSA, EMA.

A continuación, se ilustra en la Figura 3 los países de la UE que realizan vigilancia obligatoria de bacterias resistentes a antimicrobianos incluidos en la prioridad 1 (crítica) o 2 (alta) de la lista de prioridad de microorganismos resistentes a antimicrobianos de la OMS.



**Figura 3.** Países de la UE con vigilancia obligatoria de bacterias resistentes a antimicrobianos incluidas en la lista de prioridad (crítica o alta) de la OMS. El color indica las notificaciones realizadas por número de microorganismos incluidos en la lista de prioridad de la OMS<sup>5</sup>.

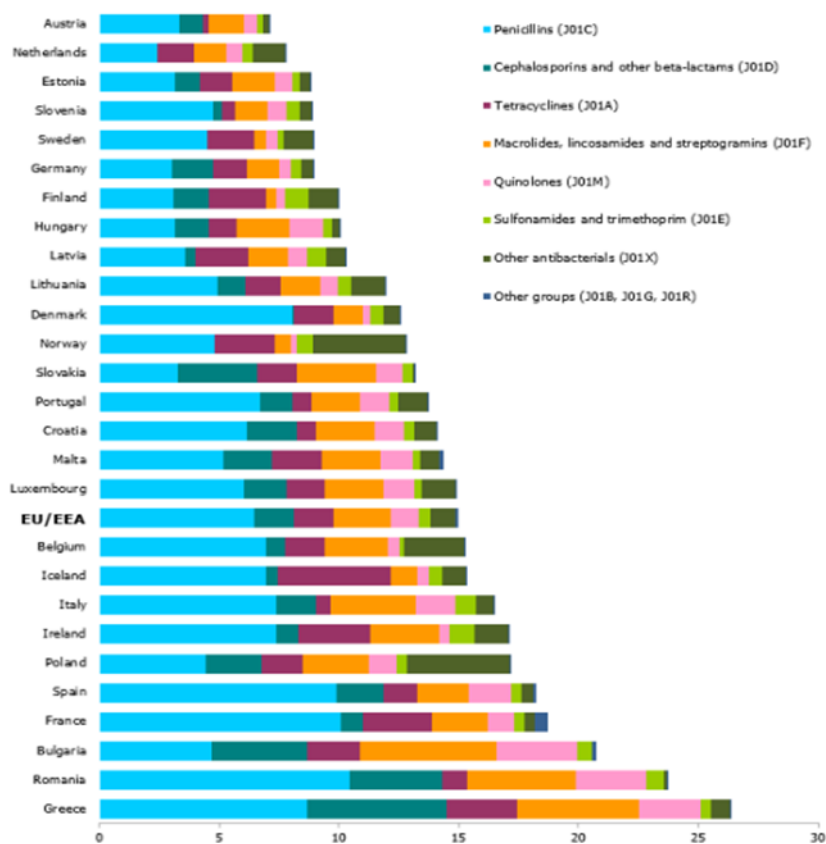
El Consejo de la Unión Europea, el Parlamento Europeo, la Comisión Europea y sus Agencias (Agencia Europea del Medicamento (EMA), ECDC y la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA)) identificaron la necesidad de establecer una estrategia común europea que

---

<sup>5</sup> Mandatory surveillance of WHO priority pathogens (epi-net.eu) Babu Rajendran et al; COMBACTE-MAGNET-EPI-Net Consortium. Mandatory surveillance and outbreaks reporting of the WHO priority pathogens for research & discovery of new antibiotics in European countries. *Clin Microbiol Infect.* 2020 Jul;26(7):943.e1-943.e6.

afrontara el desarrollo del problema de resistencia a los antibióticos, para que posteriormente cada Estado miembro desarrollara e implementara su Plan<sup>6</sup>.

Aunque existen diferencias en el consumo de antibióticos en la UE, según los datos publicados en el informe sobre consumo de antimicrobianos de la UE (ESAC-Net, ECDC), España en el año 2020 se encuentra por encima de la media Europea, en la quinta posición a nivel de consumo comunitario, en la tercera posición en la prescripción de betalactámicos, y en la quinta posición en la prescripción de quinolonas<sup>7</sup>. Esta información se recoge en la Figura 4.



**Figura 4.** Consumo comunitario de antibacterianos para uso sistémico (ATC grupo J01), por país de la UE, en el año 2020 (expresado en DDD/1000 habitantes/día). La media europea de consumo de antibacterianos de uso sistémico en la comunidad fue de 15 DDD<sup>7</sup>.

<sup>6</sup> Plan estratégico y de acción para reducir el riesgo de selección y diseminación de la resistencia a los antibióticos. Plan Nacional de Resistencia a los Antibióticos. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Segunda edición, 2015. Disponible en: [www.aemps.gov](http://www.aemps.gov).

<sup>7</sup> European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial consumption in the EU/EEA (ESAC-Net) - Annual Epidemiological Report 2020. Stockholm: ECDC; 2021.

En España, se estableció un grupo coordinador para la elaboración del Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos (PRAN)<sup>6</sup>. Es un plan estratégico y de acción cuyo objetivo es reducir el riesgo de selección y diseminación de la resistencia a los antibióticos.

El plan se estructura en seis líneas estratégicas<sup>6</sup> (ver Figura 5):

- 1- Vigilancia del consumo y de la resistencia a los antibióticos.
- 2- Controlar las resistencias bacterianas.
- 3- Identificar e impulsar medidas alternativas y/o complementarias de prevención y tratamiento.
- 4- Definir prioridades en materia de investigación.
- 5- Formación e información a los profesionales sanitarios.
- 6- Comunicación y sensibilización de la población en su conjunto y de subgrupos de población.



**Figura 5:** Áreas prioritarias del PRAN.

Para poder dar respuesta a la línea estratégica 2, control de las resistencias bacterianas, se hace necesario el establecimiento de programas de optimización de uso de antimicrobianos (PROA), cuyo ámbito debe incluir la atención hospitalaria, atención primaria y centros sociosanitarios.

Dentro del ámbito hospitalario, una unidad de priorización con oportunidades de mejora en el uso de antibióticos, es la Unidad de Críticos, debido a múltiples razones<sup>8</sup>:

- Son áreas de elevado consumo de antibióticos, donde el impacto de la resistencia sobre el paciente es alto.
- Es un ámbito de gran complejidad asistencial.
- Necesidad de optimización del tratamiento en función del diagnóstico microbiológico en la mayor brevedad posible.
- Las intervenciones en este ámbito tienen un impacto más allá de dicha Unidad.

Alineado con la línea estratégica 3, de medidas de prevención, se elabora un Programa para prevenir la Infección Asociada a la Asistencia Sanitaria (IAAS) en los pacientes críticos. Las IAAS son aquellas infecciones que el paciente puede contraer como consecuencia de la asistencia o atención recibida en un centro asistencial, ya sea un hospital, centro de media o larga estancia, rehabilitación o un hospital de día, y que provocan un aumento de las estancias hospitalarias, discapacidad a largo plazo, mayor resistencia de los microorganismos a los antimicrobianos, costes adicionales para el sistema sanitario y muertes innecesarias. Según datos del ECDC aproximadamente 4 millones de pacientes adquiere una IAAS cada año en la UE y aproximadamente 37.000 muertes derivan de estas infecciones siendo una gran proporción debida a bacterias multirresistentes a los antimicrobianos<sup>9</sup>. Según datos del estudio de prevalencia de las infecciones nosocomiales en España (EPINE), en el año 2018 casi un 8% de los pacientes ingresados en un hospital presentaban al menos una IAAS<sup>10</sup>.

Los registros de vigilancia nacionales e internacionales indican que hasta un 20-25% de las IAAS se dan en los pacientes críticos<sup>11</sup>. El registro para el Estudio Nacional de Vigilancia de la Infección Nosocomial (ENVIN-HELICS) incluye las infecciones más frecuentes relacionadas con la instrumentalización, como son la neumonía asociada a ventilación mecánica (NAV), la infección urinaria relacionada con sondaje uretral (IU) y la bacteriemia primaria (BP) y/o relacionada con catéter (BRC).

La vía principal de transmisión de las IAAS es por contacto indirecto con superficies contaminadas. Aproximadamente, un 20 o 30% de las IAAS son prevenibles mediante programas de control de la infección e higiene<sup>9</sup>. Las medidas de prevención pueden ser generales, comunes a todas las

---

<sup>8</sup> European Centre for Disease Prevention and Control. (2013). Point prevalence survey of healthcare associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals. Stockholm: ECDC. Disponible en Internet en: <http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Publications/healthcare-associated-infections-anti-microbial-use-PPS.pdf>

<sup>9</sup><https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Paginas/InfeccionesAsistencia.aspx>

<sup>10</sup> <https://epine.es/api/documento-publico/2018%20EPINE%20Informe%20Espa%C3%B1a.pdf/reports-esp>

<sup>11</sup> Plan Nacional Resistencia Antibióticos. Programa para prevenir la Infección Asociada a la Asistencia Sanitaria (IAAS) en los pacientes críticos. AEMPS, MSC, 2020.



infecciones, o específicas para cada tipo de infección. Para su implementación, es necesario intervenir en los factores de riesgo, con la formación adecuada y siguiendo la evidencia de las recomendaciones de las guías.

El Institute for Healthcare Improvement (IHI) es uno de los principales promotores del concepto “bundles” o paquetes de medidas basadas en la evidencia que se utilizan en la elaboración de Guías o protocolos y cuya implementación supone un impacto relevante en los resultados de salud. Diversos estudios lo han demostrado, especialmente en la BRC y la NAV<sup>11</sup>.

En España, se han desarrollado e implementado varios proyectos para fomentar prácticas seguras de efectividad demostrada, promoviendo una cultura de seguridad mediante el trabajo en equipo (red de Unidades de Cuidados Intensivos, UCI), cuyos objetivos principales son:

- Proyecto Bacteriemia Zero<sup>12</sup> (2009): reducir las bacteriemias asociadas a catéter y reducir la media global de la densidad de infecciones a menos de 3 episodios de bacteriemia primaria por 1.000 días de catéter vascular central.
- Proyecto Neumonía Zero<sup>13</sup> (2011): prevenir y reducir las NAV a menos de 7 episodios por 1000 días de ventilación mecánica.
- Proyecto Resistencia Zero<sup>14</sup> (2014-2015): reducir en un 20% la tasa de pacientes en los que se identifica una o más bacterias multirresistentes de origen nosocomial Intra-UCI.
- Proyecto ITU-Zero<sup>15</sup> (2018-2020): prevención de la infección urinaria relacionada con la sonda uretral en los pacientes críticos ingresados en las UCI.

El proyecto Resistencia Zero<sup>14</sup> pretende mediante un decálogo, aportar diez recomendaciones para mejorar la prescripción de antibióticos, la detección, prevención de la colonización por microorganismos multirresistentes y la eliminación de reservorios:

---

<sup>12</sup> Proyecto Bacteriemia Zero. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Disponible en [https://seguridaddelpaciente.es/es/practicas-seguras/seguridad-pacientes-criticos/ Proyecto Bacteriemia Zero](https://seguridaddelpaciente.es/es/practicas-seguras/seguridad-pacientes-criticos/Proyecto%20Bacteriemia%20Zero).

<sup>13</sup> Proyecto Neumonía Zero. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Disponible en [https://seguridaddelpaciente.es/es/practicas-seguras/seguridad-pacientes-criticos/ Proyecto Neumonía Zero](https://seguridaddelpaciente.es/es/practicas-seguras/seguridad-pacientes-criticos/Proyecto%20Neumonía%20Zero).

<sup>14</sup> Proyecto Resistencia Zero. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Disponible en [https://seguridaddelpaciente.es/es/practicas-seguras/seguridad-pacientes-criticos/ Proyecto Resistencia Zero](https://seguridaddelpaciente.es/es/practicas-seguras/seguridad-pacientes-criticos/Proyecto%20Resistencia%20Zero).

<sup>15</sup> Proyecto ITU-Zero. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Disponible en [https://seguridaddelpaciente.es/es/practicas-seguras/seguridad-pacientes-criticos/ Proyecto ITU Zero](https://seguridaddelpaciente.es/es/practicas-seguras/seguridad-pacientes-criticos/Proyecto%20ITU%20Zero).

- 1- Identificar en cada UCI, al menos, un médico intensivista responsable del control de antibióticos.
- 2- Administrar de forma empírica antibióticos activos frente a bacterias multirresistentes (BMR) sólo en infecciones con respuesta sistémica compatible con sepsis grave o shock séptico y alta sospecha de multirresistencia en función de los factores de riesgo presentes y/o a la epidemiología local.
- 3- Identificar en cada UCI al menos a una enfermera, como referente del proyecto Resistencia Zero y responsable del control de las medidas dirigidas a evitar la transmisión de las BMR.
- 4- Se recomienda realizar una búsqueda activa de la presencia de BMR en todos los pacientes en el momento de ingreso en la Unidad y, por lo menos, una vez a la semana a lo largo de toda su estancia.
- 5- Al ingreso de un paciente en la UCI, se cumplimentará una “lista de verificación” con el objetivo de identificar a aquellos con elevado riesgo de ser portadores de BMR.
- 6- Controlar el cumplimiento de los diferentes tipos de medidas que deban aplicarse: estándar o basadas en los mecanismos de transmisión (aislamientos).
- 7- Disponer de un protocolo actualizado de limpieza diaria y terminal de las habitaciones ocupadas por pacientes con BMR.
- 8- Elaborar una ficha/documento de limpieza del material clínico y de los aparatos de exploración existentes en la UCI, que son de uso común en los pacientes ingresados.
- 9- Incluir en la higiene diaria de los pacientes colonizados o infectados por BMR productos que contengan clorhexidina.
- 10- Ante la sospecha de un brote epidémico, se recomienda tipificar a nivel molecular el microorganismo causante para conocer el clon/es responsable/s del brote y su trazabilidad.

El proyecto Neumonía Zero (2011)<sup>13</sup> incluía la aplicación de 7 medidas obligatorias y 3 medidas optativas específicas altamente recomendables, que, a pesar de demostrar un grado de evidencia alto, recomendación fuerte en la prevención de NAV, su grado de implantación no era obligatorio. Entre estas medidas optativas se encontraba la descontaminación digestiva selectiva (completa u orofaríngea). En la reciente actualización de este protocolo, en diciembre de 2021 (versión 1.2), la descontaminación digestiva selectiva se incluyó entre las 10 recomendaciones que deben aplicarse de forma obligatoria en todas las unidades adheridas al proyecto Neumonía Zero.

## 2- DESCONTAMINACIÓN DIGESTIVA SELECTIVA

Los pacientes críticos son muy vulnerables a padecer infecciones nosocomiales o adquiridas durante la hospitalización en la Unidad de Cuidados Intensivos, en particular infecciones respiratorias o bacteriemias. Hay múltiples factores que lo explican. Entre ellos, presentar dispositivos invasivos, tener un sistema inmunológico comprometido debido a enfermedades subyacentes o a medicamentos, o peor estado nutricional<sup>16</sup>.

La neumonía asociada a ventilación mecánica es una infección nosocomial grave y frecuente relacionada con dispositivos invasivos en las UCI, cuya incidencia puede variar desde el 9% al 40%, que incrementa la estancia hospitalaria, la morbilidad y la mortalidad, y cuyos costes son altos, especialmente cuando son producidas por microorganismos multirresistentes<sup>17,18</sup>.

La clave para controlar la infección nosocomial está en ser conscientes de que un número limitado de microorganismos potencialmente patógenos, procedentes de la microbiota endógena de orofaringe o intestino, son los que están implicados en la infección respiratoria o bacteriemia<sup>19</sup>.

La infección endógena primaria es la más frecuente (55%) y se produce previa a la admisión en la UCI, mientras que la infección endógena secundaria tiene una incidencia menor (30%) y se produce por microbiota adquirida durante la estancia en la UCI. Si se aplican antibióticos tópicos en orofaringe y por sonda nasogástrica se reduce la incidencia de ambos tipos de infección. Además, la administración de antibióticos parenterales en la infección endógena primaria es crucial para el control de la misma.

Las infecciones exógenas, en cambio, son menos comunes (15%) y son debidas a microorganismos potencialmente patógenos sin colonización previa en el tracto digestivo y se suelen producir durante la estancia en la UCI, donde el paciente está recibiendo otros tratamientos. Para el adecuado control de la misma se requiere unas buenas prácticas de higiene<sup>19</sup>.

---

<sup>16</sup> Strich JR, Palmore TN. Preventing Transmission of Multidrug-Resistant Pathogens in the Intensive Care Unit. *Infect Dis Clin North Am*. 2017 Sep;31(3):535-550.

<sup>17</sup> Sánchez García M, Cambroner 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 Sep;158(3):908-16.

<sup>18</sup> de Smet AM, Kluytmans JA, Blok HE, et al. Selective digestive tract decontamination and selective oropharyngeal decontamination and antibiotic resistance in patients in intensive-care units: an open-label, clustered group-randomised, crossover study. *Lancet Infect Dis*. 2011 May;11(5):372-80.

<sup>19</sup> Silvestri L, van Saene HK, Weir I, et al. Survival benefit of the full selective digestive decontamination regimen. *J Crit Care*. 2009 Sep;24(3):474.e7-14.

Este fenómeno está bien establecido en el caso de la neumonía, en la cual el intestino sería el reservorio para la colonización retrógrada a la orofaringe y de allí a las vías respiratorias bajas mediante aspiración<sup>17</sup>.

## **2.1- Concepto de la descontaminación digestiva selectiva**

La descontaminación digestiva selectiva (DDS) fue desarrollada y utilizada en pacientes de la UCI por primera vez en 1984 por el grupo de Stoutenbeek, consciente del problema de las complicaciones infecciosas en pacientes traumatológicos graves<sup>20</sup>.

La DDS es una estrategia profiláctica que implica la utilización de antibióticos tópicos no absorbibles, como la colistina, tobramicina y anfotericina B y un antibiótico de amplio espectro (habitualmente una cefalosporina) por vía parenteral durante los primeros 3-4 días, y cuyo objetivo es prevenir o minimizar las infecciones endógenas y exógenas producidas por microorganismos potencialmente patógenos, como los bacilos Gram negativos, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas* y levaduras presentes en la orofaringe o intestino, sin dañar la microbiota anaerobia, para reducir la mortalidad en pacientes críticos<sup>21</sup>.

La DDS se basa en el concepto de resistencia a la colonización, según el cual, la microbiota anaerobia intestinal tiene un efecto protector contra la colonización secundaria de bacilos Gram negativos<sup>22</sup>.

## **2.2- Protocolo**

El protocolo completo de la DDS consiste en<sup>21</sup>:

- 1- Un curso corto de antibiótico parenteral durante 3-4 días, para el control de la infección primaria endógena producida por microorganismos potencialmente patógenos presentes en la microbiota del paciente, en el momento de su admisión en la UCI.

---

<sup>20</sup> Barsuk AL, Nekaeva ES, Lovtsova LV, et al. Selective Intestinal Decontamination as a Method for Preventing Infectious Complications (Review). *Sovrem Tekhnologii Med.* 2021;12(6):86-95.

<sup>21</sup> Silvestri L, van Saene HK. Selective decontamination of the digestive tract: an update of the evidence. *HSR Proc Intensive Care Cardiovasc Anesth.* 2012;4(1):21-9.

<sup>22</sup> Bonten MJM et al. Selective digestive decontamination in patients in intensive care. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 2000;46,351-362.

Se suele utilizar un antibiótico betalactámico como la cefotaxima 80-100 mg/kg/día, o 2 g/día de ceftriaxona. Su objetivo es prevenir las infecciones respiratorias que pueden producirse durante los primeros días del inicio de la ventilación mecánica asociadas a *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* o *Staphylococcus aureus*<sup>20</sup>.

- 2- Antibióticos no absorbibles como la colistina, tobramicina y anfotericina B en administración enteral para el control de la infección secundaria endógena. Se administra una pasta al 2% en la cavidad orofaríngea 4 veces al día, combinada con 10 ml de una suspensión que contiene 100 mg de colistina, 80 mg de tobramicina y 500 mg de anfotericina B, y se administra a través de la sonda nasogástrica en el tracto digestivo 4 veces al día.
- 3- Buenas prácticas de higiene para el control de la infección exógena.
- 4- Cultivos de vigilancia epidemiológica de frotis faríngeo y rectal al ingreso del paciente en la unidad y dos veces por semana<sup>23</sup>.

Stoutenbeek et al seleccionaron los siguientes antimicrobianos en el protocolo de la DDS debido a que<sup>20</sup>:

a) La colistina es altamente efectiva sobre la mayoría de bacterias intestinales y *Pseudomonas aeruginosa*, sin afectar a la microbiota anaerobia.

b) La combinación con un aminoglucósido aumenta la efectividad sobre *Proteus*, *Morganella* y *Serratia*. La elección del aminoglucósido es muy importante por su actividad frente a *Pseudomonas*, ya que la colistina es inactivada por enzimas fecales, perdiendo su actividad.

La elección de tobramicina se debe a que presenta mayor estabilidad en heces, con la misma actividad frente a *Pseudomonas*.

c) La administración de antifúngicos evita el sobrecrecimiento de hongos y levaduras. Las dosis altas administradas están justificadas debido a su alta inactivación por enzimas fecales y baja absorción en el tracto gastrointestinal.

---

<sup>23</sup> García-San Vicente B, Canut A, Labora A, Otazua M, Corral E. Descontaminación digestiva selectiva: repercusión en la carga de trabajo y el coste del laboratorio de microbiología y tendencias en la resistencia bacteriana [Selective decontamination of the digestive tract: repercussions on microbiology laboratory workload and costs, and antibiotic resistance trends]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010 Feb;28(2):75-81. Spanish.

### Variaciones del protocolo de DDS:

El protocolo de DDS puede variar en función de los antibióticos utilizados en el mismo, el hecho de utilizar o no antibioticoterapia parenteral o de prescindir de la administración de antibióticos por vía digestiva. Así mismo, dependiendo de las resistencias de la zona geográfica, pueden añadirse o modificarse antibióticos al mismo.

- Descontaminación orofaríngea selectiva (DOS)<sup>24,25,26,27</sup>:

Esta modalidad de descontaminación prescinde de la administración de antibiótico parenteral y de antibióticos no absorbibles al tracto digestivo. Surgió como alternativa a la DDS, y está basado en estudios que sugirieron mayor relevancia de la colonización del tracto respiratorio superior con respecto a la colonización intestinal en la patogénesis de la neumonía asociada a la ventilación mecánica<sup>28</sup>.

Consiste únicamente en la administración de antibióticos no absorbibles como la colistina, tobramicina y anfotericina B en la cavidad orofaríngea. Se administra una pasta al 2% con dichos antibióticos en la cavidad orofaríngea 4 veces al día. Sin administración parenteral del antibiótico<sup>29</sup>.

- Con otros antibióticos o antifúngicos: gentamicina vs tobramicina, neomicina, anfotericina B<sup>29</sup>.
- Para pacientes portadores de *S. aureus* resistente a metilina (SARM) se añade vancomicina para administración orofaríngea y digestiva<sup>29,30</sup>.
- En países con niveles medio-altos de resistencia a antibióticos, incluida resistencia a cefalosporinas de tercera generación, se puede utilizar como alternativa carbapenemas, aunque esta opción no está exenta de controversia<sup>28</sup>.

---

<sup>24</sup> de Smet AM, Kluytmans JA, Cooper BS, et al. Decontamination of the digestive tract and oropharynx in ICU patients. *N Engl J Med*. 2009 Jan 1;360(1):20-31.

<sup>25</sup> de Smet AM, Kluytmans JA, Blok HE, et al. Selective digestive tract decontamination and selective oropharyngeal decontamination and antibiotic resistance in patients in intensive-care units: an open-label, clustered group-randomised, crossover study. *Lancet Infect Dis*. 2011 May;11(5):372-80.

<sup>26</sup> Houben AJ, Oostdijk EA, van der Voort PH, et al. 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 Mar;69(3):797-804.

<sup>27</sup> de Jonge E, de Wilde RBP, Juffermans NP, et al. Carriage of antibiotic-resistant Gram-negative bacteria after discontinuation of selective decontamination of the digestive tract (SDD) or selective oropharyngeal decontamination (SOD). *Crit Care*. 2018 Sep 29;22(1):243.

<sup>28</sup> Wittekamp BHJ, Oostdijk EAN, Cuthbertson BH, et al. Selective decontamination of the digestive tract (SDD) in critically ill patients: a narrative review. *Intensive Care Med*. 2020 Feb;46(2):343-349.

<sup>29</sup> Daneman N, Sarwar S, Fowler RA, et al; SuDDICU Canadian Study Group. Effect of selective decontamination on antimicrobial resistance in intensive care units: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2013 Apr;13(4):328-41.

### 2.3- Ventajas de la DDS/DOS

Numerosos estudios y metaanálisis han puesto de manifiesto que la DDS<sup>17</sup>:

- 1- Consigue reducir las infecciones por microorganismos potencialmente patógenos durante la estancia en la UCI, entre ellas la neumonía asociada a la ventilación y la bacteriemia <sup>30,31</sup>.
- 2- Disminuye la prevalencia de bacilos Gram negativos <sup>30,32</sup>.
- 3- Se obtienen resultados relevantes en salud mediante la disminución de la morbilidad y la mortalidad <sup>19,31,32</sup>.
- 4- Se produce una disminución considerable del consumo de antibióticos sistémicos en la UCI y de la duración de los mismos <sup>30,32,33</sup>.
- 5- Se produce una disminución de las estancias en la UCI<sup>32,33</sup>.
- 6- Se reducen los costes asistenciales<sup>21</sup>.

Por otro lado, existen evidencias de la ventaja de la DDS sobre la DOS, entre ellas:

- 1- La incidencia de bacteriemia y de infecciones respiratorias por bacilos Gram negativos es menor durante la utilización de DDS con respecto a la DOS.
- 2- La DDS obtiene mejores resultados en salud, con disminución de la mortalidad<sup>33</sup>. Un estudio remarca este resultado especialmente en pacientes quirúrgicos.
- 3- La colonización adquirida por bacilos Gram negativos es menor también para la DDS<sup>34</sup>.
- 4- La colonización adquirida por cocos Gram positivos, como los enterococos, es más frecuente en los pacientes que reciben DDS con respecto a DOS<sup>25</sup>.
- 5- No parece haber diferencias relevantes entre ambas en la duración de la estancia en la UCI y hospitalaria<sup>34</sup>.

---

<sup>30</sup> Sánchez-Ramírez C, Hípola-Escalada S, Cabrera-Santana M, et al. Long-term use of selective digestive decontamination in an ICU highly endemic for bacterial resistance. *Crit Care*. 2018 May 30;22(1):141.

<sup>31</sup> Silvestri L, van Saene HK, Milanese M, et al. A. Selective decontamination of the digestive tract reduces bacterial bloodstream infection and mortality in critically ill patients. Systematic review of randomized, controlled trials. *J Hosp Infect*. 2007 Mar;65(3):187-203.

<sup>32</sup> 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 Sep 27;362(9389):1011-6.

<sup>33</sup> Oostdijk EAN, 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 Oct 8;312(14):1429-1437.

<sup>34</sup> Zhao D, Song J, Gao X, et al. Selective oropharyngeal decontamination versus selective digestive decontamination in critically ill patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Drug Des Devel Ther*. 2015 Jul 14;9:3617-24.

## **2.4- Inconvenientes de la DDS/DOS**

La DDS se asocia también a algunos inconvenientes:

- 1- La DDS podría incrementar la incidencia de infecciones por cocos Gram positivos al seleccionar microorganismos que son intrínsecamente resistentes a la misma, como estafilococos coagulasa negativos, SARM y enterococos<sup>17</sup>. Hay estudios que no lo han comprobado, aunque remarcan que puede depender de la epidemiología local, ya que en países con elevada prevalencia de SARM, se encontró una tendencia creciente pero no significativa<sup>31</sup>.
- 2- Hay poca evidencia que sugiera que durante el tratamiento con DDS o DOS pueden producirse brotes por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) o enterobacterias resistentes a carbapenemas, colistina o aminoglucósidos <sup>30,33</sup>.
- 3- La mayoría de los estudios están realizados en países con baja resistencia a antimicrobianos, entre ellos los Países Bajos.
- 4- La variabilidad de los estudios realizados dificultan su comparación: diferente diseño, tamaño muestral, diferente protocolo de la DDS o DOS, tipo de pacientes (médicos vs quirúrgicos), periodo de estudio, estudio del efecto de la DDS en la resistencia, nivel de resistencia del país donde se realiza el estudio, etc.
- 5- Falta de estudios bien diseñados multicéntricos, aleatorizados, con tamaño muestral adecuado, basado en resultados individuales para conocer el impacto de la DDS sobre la evolución de las resistencias a largo plazo.
- 6- Bajo grado de implantación en las UCI de países con niveles medio-altos de resistencia.



### 3- RELACIÓN DE LA RESISTENCIA ANTIMICROBIANA CON EL CONSUMO DE ANTIBIÓTICOS

La prescripción inapropiada de antibióticos es el principal factor que contribuye al incremento de las resistencias a los antimicrobianos en todo el mundo<sup>35</sup>, que en última instancia supone un aumento de la mortalidad<sup>36</sup>.

Estudios recientes en el ámbito hospitalario muestran que el incremento del consumo de determinados antimicrobianos o familias de antimicrobianos es un factor de riesgo independiente que se asocia al incremento en la incidencia de microorganismos resistentes como *S. aureus* resistente a meticilina (SARM) y a la adquisición de resistencia de bacilos Gram negativos como *Enterobacter*, *Pseudomonas* y *Acinetobacter* y que además puede afectar a los mismos antimicrobianos o a otros antimicrobianos no relacionados<sup>37</sup>.

En general, los estudios de relación entre el consumo y la resistencia a los antimicrobianos exploran múltiples posibles relaciones. Algunas podrían deberse al azar, y aunque la resistencia bacteriana está regida por los principios de selección natural, hay mecanismos subyacentes, selectores y dispersores que configuran modelos de gran complejidad. Por ello, el consumo de antimicrobianos sólo parece explicar una pequeña parte de la resistencia<sup>38</sup>.

En el análisis del consumo de antimicrobianos y su impacto sobre las resistencias se deben considerar, por tanto, los fenotipos asociados a los mecanismos de resistencia que presentan diferente epidemiología y correlacionarlo con clones o complejos clonales con importancia epidemiológica, teniendo en cuenta que los antimicrobianos los seleccionan de diferente manera y que podría tener un efecto diferido en el tiempo que dependerían del microorganismo y del mecanismo de resistencia considerado,<sup>38</sup> atendiendo a la variabilidad existente entre países, sistemas sanitarios, estatus económico y antecedentes sociales<sup>39</sup>. Hay una necesidad de investigar la correlación entre el consumo de antimicrobianos y la resistencia para obtener

---

<sup>35</sup> World Health Organization. Regional strategy on prevention and containment of antimicrobial resistance; 2010.

<sup>36</sup> Mahmood RK, Gillani SW, Alzaabi MJ, et al. Evaluation of inappropriate antibiotic prescribing and management through pharmacist-led antimicrobial stewardship programmes: a meta-analysis of evidence. *Eur J Hosp Pharm*. 2022 Jan;29(1):2-7.

<sup>37</sup> Maortua H, Canut A, Ibáñez B, et al. Relationship between in-hospital bacterial resistance and antimicrobial use over a 13-year period]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009 Oct;27(8):441-8. Spanish.

<sup>38</sup> Cantón R, Cobo J. Consumo de antimicrobianos y resistencia en el hospital: una relación difícil de medir y compleja de interpretar [Hospital antibiotic use and resistance: a relationship that is difficult to measure and complex to interpret]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009 Oct;27(8):437-40. Spanish.

información crucial necesaria para tomar decisiones adecuadas y crear políticas efectivas para mejorar el uso adecuado a los antimicrobianos<sup>40</sup>.

En este sentido, en España, el PRAN, cuyo objetivo es reducir el riesgo de selección y diseminación de la resistencia a los antibióticos; desarrolló un plan que establece seis líneas estratégicas de actuación entre las que se encuentra el establecimiento de sistemas de vigilancia del consumo de antibióticos y la resistencia a los mismos. En este marco, en el año 2018, se elaboró el primer informe JIACRA-España, que pretende analizar el consumo de antibióticos y su relación con la aparición de resistencias, tanto en el ámbito de la salud humana como en el de la sanidad animal<sup>41</sup>. Este informe se realizó de acuerdo a la metodología utilizada en los informes JIACRA europeos (Joint Interagency Antimicrobial Consumption and Resistance Analysis) y fueron publicados en 2015 y 2017 por ECDC, EFSA y la EMA. Se trata del primer análisis integrado centrado en el estudio de datos españoles, incluyendo cifras de consumo de antibióticos en atención primaria, consumo hospitalario y la suma total de ventas de antibióticos de uso veterinario, y las tasas de resistencia a los antimicrobianos.

Este primer informe permitió establecer un punto de partida y conocer los primeros resultados, parece existir una relación entre la cantidad de antibióticos utilizados en personas y animales y el desarrollo de resistencias en ambos y, en menor grado, entre la utilización de antibióticos en animales y la tasa de resistencia en bacterias de origen humano<sup>42</sup>.

En junio de 2021, se publicó el tercer informe JIACRA-España<sup>43</sup> (2016-2018). En la Figura 6, se muestran algunos de los indicadores estudiados. Como se puede apreciar, España tiene consumo elevado de antimicrobianos, aunque ha disminuido en los últimos años, y tiene niveles preocupantes de SARM y *Escherichia coli* resistente a cefalosporinas de tercera generación.

---

<sup>39</sup> Kim YA, Park YS, Youk T, et al. Trends in South Korean antimicrobial use and association with changes in *Escherichia coli* resistance rates: 12-year ecological study using a nationwide surveillance and antimicrobial prescription database. *PLoS One*. 2018 Dec 31;13(12):e0209580.

<sup>40</sup> Mijović G, Čizmović L, Vuković MN, et al. Antibiotic Consumption in Hospitals and Resistance Rate of *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* in Montenegro. *Acta Clin Croat*. 2020 Sep;59(3):469-479.

<sup>41</sup> Plan Nacional de Resistencia a antibióticos. Primer Informe JIACRA (2018). Disponible en: <https://www.resistenciaantibioticos.es/es/publicaciones/informe-jiacra-espana>.

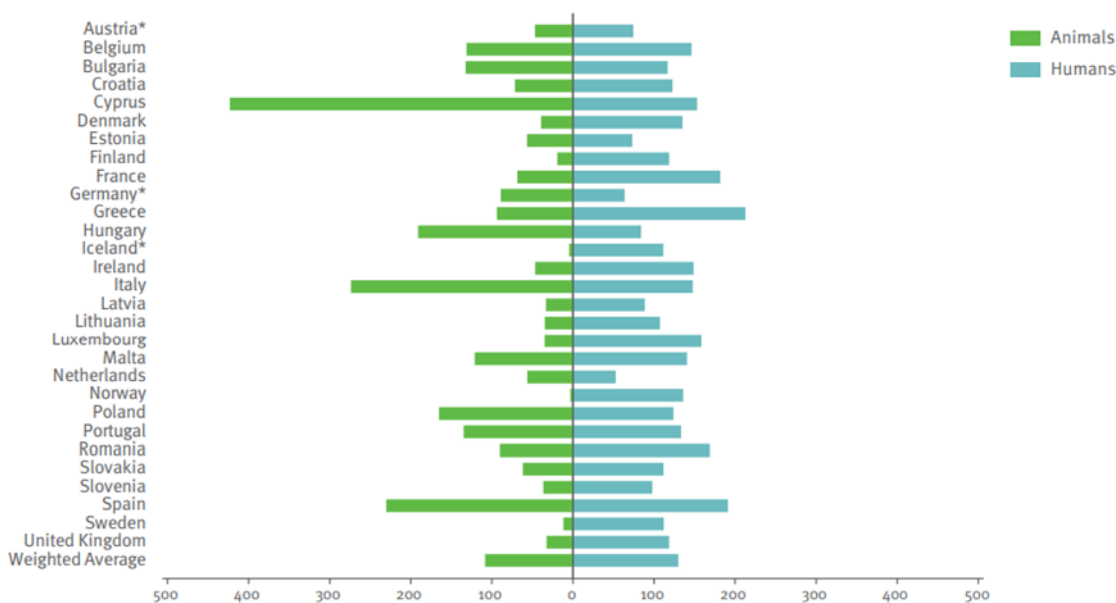
<sup>42</sup> [https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/laAEMPS/2018/docs/NI-AEMPS\\_9-2018-Informe-Jiacra.pdf](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/laAEMPS/2018/docs/NI-AEMPS_9-2018-Informe-Jiacra.pdf)

<sup>43</sup> Plan Nacional de Resistencia a Antibióticos. Tercer Informe JIACRA España 2021. Tercer análisis integrado del consumo de antibióticos y su relación con la aparición de resistencia. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/ema/ecdc/efsa-third-joint-report-integrated-analysis-consumption-antimicrobial-agents-occurrence\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/ema/ecdc/efsa-third-joint-report-integrated-analysis-consumption-antimicrobial-agents-occurrence_en.pdf)

		Indicador	2014	2015	2016	2017	2018
Spain	AMC	AMC Humans**	17.1	17.5	27.5	26.8	26.0
		AMC Animals***	418.8	402.0	362.5	230.3	219.2
	AMR	% 3GCR EC Humans	12.6	12.0	15.4	13.1	13.9
		% MRSA Humans	22.1	25.3	25.8	25.1	24.2
		% Complete S EC Animals*		4.0	3.4	6.2	7.1

**Figura 6.** Indicadores principales de consumo de antimicrobianos y resistencia en España, 2014-2018 (\*\* Dosis Diaria Definida (DDD)/1000 habitantes/día, AMC: consumo antimicrobiano, AMR: resistencia antimicrobiana, %3GCR EC: %*E. coli* resistente a cefalosporinas de tercera generación, % MRSA: % SARM)<sup>43</sup>.

En la Figura 7, se puede observar la comparación del consumo de antimicrobianos corregido por biomasa (mg por kg de biomasa estimada) en humanos (color azul) y animales productores de alimentos (color verde), por país, en 29 países de la UE. En el caso de España esta media está ampliamente superada con un consumo de 191,1 mg/kg en humanos y 230,3 mg/kg en animales productores de alimentos. La media europea fue de 130 mg/kg en humanos (52,8-212.6 mg/kg, mediana 122,8 mg/kg) y 108,3 mg/kg (3,1-423,1 mg/kg, mediana 61,9 mg/kg) en animales productores de alimentos<sup>43</sup>.



**Figura 7.** Comparación del consumo de antimicrobianos corregido por biomasa (mg por kg de biomasa estimada) en humanos (color azul) y animales productores de alimentos (color verde), por país, en 29 países de la UE, 2017<sup>43</sup>.

<sup>43</sup> Plan Nacional de Resistencia a Antibióticos. Tercer Informe JIACRA España 2021. Tercer análisis integrado del consumo de antibióticos y su relación con la aparición de resistencia. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/ema/ecdc/efsa-third-joint-report-integrated-analysis-consumption-antimicrobial-agents-occurrence\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/ema/ecdc/efsa-third-joint-report-integrated-analysis-consumption-antimicrobial-agents-occurrence_en.pdf)

Para poder determinar las asociaciones entre la exposición antimicrobiana y la adquisición de resistencia es necesario realizar estudios a largo plazo que permitan evaluar las tendencias en el consumo y su influencia en las tendencias en la resistencia. Para abordar la estimación de un análisis de las tendencias se suelen aplicar modelos de regresión lineal o modelos más complejos como son las series temporales. En la descripción de las tendencias, se suele utilizar algunos términos, como son el aumento (se expresa con un signo positivo, +) o la disminución de la tendencia (se expresa con un signo negativo, -), en caso de existir. Esta estimación de si existe tendencia o no, se produce cuando el valor de p para el coeficiente de regresión lineal es estadísticamente significativo ( $p \leq 0,05$ ). Si bien es cierto también, que para poder realizar adecuadamente un análisis de tendencias suele precisarse de varios datos (mínimo 8-10 datos), en años consecutivos, para que el mismo tenga una validez adecuada y no falte información que pueda generar un cambio en el proceso de análisis de los datos o que implique un cambio en la recogida de los mismos<sup>44</sup>.

En este contexto, nos encontramos con el estudio realizado por Maortua<sup>45</sup> et al, en el que se analizó la relación entre el consumo de antimicrobianos y la sensibilidad en bacilos Gram negativos y cocos Gram positivos en un hospital general durante un periodo de 13 años. Se analizaron las series de consumo normalizadas de 58 antibióticos, dosis diarias definidas por 100 estancias por día (DDD) de acuerdo con la recomendación de la OMS para consumo hospitalario y las series de porcentajes de sensibilidad para todas las combinaciones posibles entre antibióticos y bacteria. Se consideraron tanto las relaciones simples (consumo de un antibiótico y sensibilidad en el mismo antibiótico) como las relaciones múltiples (consumo de un antibiótico y sensibilidad a otros antibióticos) mediante la separación de las series del servicio de medicina intensiva de las del resto de los servicios medicoquirúrgicos. Este estudio concluyó que el aumento de consumo de determinados antibióticos repercute de forma negativa sobre la sensibilidad a los mismos antimicrobianos o sobre la sensibilidad a otros antimicrobianos no relacionados, siendo este efecto inmediato para algunas relaciones (imipenem, cefalosporinas de tercera generación y piperacilina-tazobactam), y con demoras de 1 año (ciprofloxacino, amoxicilina-clavulánico y aminoglucósidos) o de dos años para otras relaciones (macrólidos con lincosaminas sobre la sensibilidad a cloxacilina en *S. aureus*).

---

<sup>44</sup> European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial consumption in the EU/EEA (ESAC-Net) - Annual Epidemiological Report 2020. Stockholm: ECDC; 2021.

<sup>45</sup> Maortua H, Canut A, Ibáñez B, et al. Relationship between in-hospital bacterial resistance and antimicrobial use over a 13-year period]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009 Oct;27(8):441-8. Spanish.

El informe de Vigilancia de la Resistencia Antibiótica Europea de la ECDC y la OMS (2016-2020) también remarca que la resistencia a los antimicrobianos es generalizada en toda Europa, aunque depende de cada bacteria, grupo antimicrobiano y país<sup>46</sup>. En la Figura 8 se muestran los datos de España, en el periodo 2016-2020, del número y el porcentaje de bacterias con fenotipo de resistencia aisladas de hemocultivos positivos y líquido cefalorraquídeo, con las combinaciones de antimicrobianos, el rango, la media ponderada de la población estudiada y la tendencia en dicho periodo<sup>46</sup>.

---

<sup>46</sup> Antimicrobial resistance surveillance in Europe. World Health Organization and the European Centre for Disease Prevention and Control, 2022.

Bacterial species	Antimicrobial group/agent	2016		2017		2018		2019		2020		2020 EU/EEA range and population-weighted mean <sup>a</sup>	Trend 2016-2020 <sup>b</sup>
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%		
<i>E. coli</i>	Aminopenicillin (amoxicillin/ampicillin) resistance	6 795	64.1	5 947	62.4	7 599	62.9	7 831	61.2	7 214	57.6	54.6 (34.1-67.5)	↓
	Third-generation cephalosporin (cefotaxime/ceftioxone/ceftazidime) resistance	6 800	15.0	6 027	12.8	7 923	13.8	8 345	14.1	7 695	14.1	14.9 (5.8-41.4)	-
	Carbapenem (imipenem/meropenem) resistance	6 794	0.1	6 026	0.0	7 924	0.0	8 346	1.9	7 797	0.4	0.2 (0.0-0.8)	↑
	Fluoroquinolone (ciprofloxacin/levofloxacin/ofloxacin) resistance	6 797	32.8	5 781	32.5	7 616	32.1	8 192	29.5	7 750	28.6	23.8 (10.0-48.2)	↓
	Aminoglycoside (gentamicin/netilmicin/tobramycin) resistance <sup>c</sup>	6 800	14.5	6 029	13.7	7 924	14.1	8 304	13.6	7 778	13.6	10.9 (5.5-34.2)	-
	Combined resistance to third-generation cephalosporins, fluoroquinolones and aminoglycosides <sup>c</sup>	6 791	6.2	5 774	5.5	7 598	6.4	8 138	6.3	7 464	6.3	5.7 (1.6-18.7)	-
	Third-generation cephalosporin (cefotaxime/ceftioxone/ceftazidime) resistance	1 677	22.4	1 513	21.3	1 994	25.5	2 396	25.3	2 163	26.8	33.9 (0.0-79.1)	↑
<i>K. pneumoniae</i>	Carbapenem (imipenem/meropenem) resistance	1 677	2.1	1 510	2.8	1 995	3.8	2 398	4.8	2 205	4.7	10.0 (0.0-66.3)	↑
	Fluoroquinolone (ciprofloxacin/levofloxacin/ofloxacin) resistance	1 676	22.7	1 486	22.5	1 927	23.8	2 375	24.0	2 201	25.7	33.8 (0.0-74.4)	↑
	Aminoglycoside (gentamicin/netilmicin/tobramycin) resistance <sup>c</sup>	1 678	15.5	1 513	17.4	1 995	19.3	2 370	18.2	2 207	20.2	23.7 (0.0-67.0)	↑
	Combined resistance to third-generation cephalosporins, fluoroquinolones and aminoglycosides <sup>c</sup>	1 674	12.4	1 484	12.8	1 926	15.7	2 339	15.5	2 129	16.4	21.0 (0.0-58.3)	↑
	Piperacillin-tazobactam resistance	817	7.8	813	7.4	1 076	9.1	1 077	14.2	1 159	11.0	18.8 (4.4-64.3)	↑
	Ceftazidime resistance	836	10.2	862	9.6	1 087	8.7	1 098	11.1	1 152	9.6	15.5 (2.9-34.3)	-
	Carbapenem (imipenem/meropenem) resistance	842	21.4	861	18.4	1 120	18.5	1 107	21.8	1 211	16.6	17.8 (3.6-48.9)	-
<i>P. aeruginosa</i>	Fluoroquinolone (ciprofloxacin/levofloxacin) resistance	843	23.0	868	19.9	1 102	20.1	1 105	18.7	1 196	18.1	19.6 (3.2-52.9)	↓
	Aminoglycoside (gentamicin/netilmicin/tobramycin) resistance <sup>d</sup>	843	15.3	864	12.4	1 121	11.6	1 083	15.0	1 182	8.7	9.4 (0.0-37.1)	↓
	Combined resistance to ≥ 3 antimicrobial groups (among piperacillin-tazobactam, ceftazidime, carbapenems, fluoroquinolones and aminoglycosides) <sup>e</sup>	843	14.0	863	10.7	1 120	10.6	1 107	13.3	1 197	9.1	12.1 (0.0-47.1)	↓
	Carbapenem (imipenem/meropenem) resistance	106	62.3	92	66.3	81	54.3	83	56.6	91	61.5	38.0 (0.0-96.4)	-
	Fluoroquinolone (ciprofloxacin/levofloxacin) resistance	106	68.9	92	68.5	81	56.8	82	54.9	91	62.6	41.8 (0.0-98.2)	-
	Aminoglycoside (gentamicin/netilmicin/tobramycin) resistance <sup>c</sup>	106	50.9	92	52.2	81	49.4	83	47.0	91	53.8	37.1 (0.0-96.4)	-
	Combined resistance to carbapenems, fluoroquinolones and aminoglycosides <sup>c</sup>	106	44.3	92	48.9	81	44.4	82	47.6	91	51.6	34.1 (0.0-95.1)	-
<i>S. aureus</i>	MRSA <sup>e</sup>	1 945	25.8	1 856	25.1	2 444	24.2	2 711	22.4	2 292	23.3	16.7 (1.4-49.1)	↓
	Penicillin non-wild-type <sup>f</sup>	643	25.0	735	22.3	981	18.5	958	19.8	540	20.7	15.6 (3.9-56.3)	↓
<i>S. pneumoniae</i>	Macrolide (azithromycin/clarithromycin/erythromycin) resistance	630	24.9	717	21.8	1 007	18.0	975	21.0	586	22.2	16.9 (3.5-43.8)	-
	Combined penicillin non-wild-type and resistance to macrolides <sup>f</sup>	612	13.7	701	12.4	957	9.6	905	10.9	524	11.8	9.0 (0.0-37.5)	-
<i>E. faecalis</i>	High-level gentamicin resistance	952	37.5	873	36.9	1 002	34.8	1 051	36.7	1 326	33.9	29.0 (4.1-51.6)	-
	Vancomycin resistance	628	2.1	570	1.8	764	2.5	846	1.2	1 075	1.2	16.8 (0.0-56.6)	-

**Figura 8.** Se muestra para las bacterias aisladas de hemocultivos positivos y líquido cerebroespinal y las combinaciones de antimicrobianos analizados en España en el periodo 2016-2020, el % de los aislados con fenotipo de resistencia, el rango, la media ponderada de la población estudiada y la tendencia de dicho periodo<sup>46</sup>.

En este sentido, la UCI merece especial interés, ya que el consumo de antimicrobianos en esta unidad es elevado. Cerca del 70% de los pacientes reciben tratamiento antimicrobiano y la media de consumo de los mismos es de 1563 DDD por 1000 habitantes/día, tres veces mayor que en otras unidades<sup>47</sup>.

Motivos que pueden explicar este elevado consumo, son, por un lado, la adecuación y la implementación rápida del tratamiento empírico, fundamental para tratar a los pacientes. Al inicio, el tratamiento no siempre suele ser dirigido, al no disponer todavía del resultado de la confirmación de la infección, y, por otro lado, la insuficiente desescalada realizada. La presión antibiótica sin un control de la colonización de los microorganismos potencialmente patógenos hace que las UCI sean un importante determinante de propagación de estos microorganismos.

Los PROA en las UCI son claves para la optimización del tratamiento antimicrobiano y para reducir la resistencia. Aspectos claves a tener en cuenta son: la identificación de los pacientes con riesgo de sufrir una infección por microorganismos potencialmente patógenos, protocolización del tratamiento en monoterapia o combinado, optimización de la selección y la posología mediante objetivos farmacocinéticos/farmacodinámicos (PK/PD) y reevaluación del tratamiento inicial mediante la desescalada y la reducción de la duración del tratamiento<sup>47</sup>.

La adecuada selección del tratamiento antimicrobiano inicial es clave ya que está asociada con una reducción de la mortalidad<sup>48</sup>.

---

<sup>47</sup> Timsit JF, Bassetti M, Cremer O, et al. Rationalizing antimicrobial therapy in the ICU: a narrative review. *Intensive Care Med.* 2019 Feb;45(2):172-189.

<sup>48</sup> Strich JR, Palmore TN. Preventing Transmission of Multidrug-Resistant Pathogens in the Intensive Care Unit. *Infect Dis Clin North Am.* 2017 Sep;31(3):535-550.

## II) OBJETIVOS







La descontaminación digestiva selectiva o DDS fue desarrollada y utilizada en pacientes de la UCI por primera vez en 1984 debido a las complicaciones de tipo infeccioso en pacientes traumatológicos graves. Se trata de una estrategia profiláctica que implica la utilización de antibióticos tópicos no absorbibles, como la colistina, tobramicina y anfotericina B, administrados en la mucosa oral (pasta orofaríngea) y en el tracto gastrointestinal (suspensión) cada 6 h y profilaxis antibiótica parenteral con ceftriaxona intravenosa durante los tres primeros días, y cuyo objetivo es prevenir o minimizar las infecciones endógenas y exógenas producidas por microorganismos potencialmente patógenos, como las bacterias Gram negativas aerobias, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas* y levaduras presentes en la orofaringe o intestino, sin dañar la microbiota anaerobia, para reducir la mortalidad en pacientes críticos.

A pesar de los beneficios de la DDS, su utilización no se ha generalizado en los Servicios de Medicina Intensiva debido principalmente a la percepción por parte de algunos clínicos de que promueve el desarrollo de microorganismos resistentes a los antimicrobianos. De hecho, en España se utiliza en un número reducido de hospitales (menos del 10%). A pesar de los estudios realizados, no hay una evidencia clara de su efecto sobre la selección de cepas resistentes. Es importante tener en cuenta que la mayoría de los estudios se han llevado a cabo en países con baja prevalencia de resistencia a antimicrobianos, por ejemplo, en Países Bajos y países del norte de Europa, y son muchos menos los llevados a cabo en países con tasas de resistencia mayores, como España. Por otro lado, diferentes estudios difieren en el diseño, tipo de pacientes, variables clínicas analizadas, periodo de evaluación, y protocolo de la DDS. Por ello, son necesarios estudios adicionales en los que, entre otras cosas, se evalúe el efecto a largo plazo, o se puedan comparar servicios con y sin protocolo DDS.

El Hospital Universitario de Álava (HUA) es un hospital terciario de 800 camas y tiene dos Unidades de Cuidados Intensivos (UCI), una con y otra sin protocolo DDS. Por ello, el **objetivo principal** de esta Tesis Doctoral ha sido evaluar si en la UCI con DDS, esta técnica se asocia o no al desarrollo de bacterias resistentes. Para cumplir este objetivo general, se han planteado dos estudios cuyos **objetivos específicos** son:

1. Evaluación de la sensibilidad de las bacterias a los antibióticos utilizados para el tratamiento de las infecciones de los pacientes críticos en la UCI con DDS. Se han evaluado las tasas de sensibilidad en un periodo de 16 años, antes y después de la implantación de la DDS, que tuvo lugar en el año 2002.
2. Comparación de la resistencia a los antimicrobianos de las dos UCI del HUA, una con DDS y otra sin DDS. Se han evaluado las tasas de resistencia entre los años 2014 y 2018.



## III) DESARROLLO EXPERIMENTAL

# CAPÍTULO 1

*Tendencia de sensibilidad a los antibióticos antes y después del uso a largo plazo de la descontaminación digestiva selectiva: un estudio ecológico de 16 años.*

*Antibiotic susceptibility trend before and after long-term use of selective digestive decontamination: a 16-year ecological study.*

El contenido de este capítulo ha sido publicado en la revista Journal of Antimicrobial Chemotherapy (JAC).

*Lloréns-Villar Y, Tusell F, Canut A, Barrasa H, Corral E, Martín A, Rodríguez-Gascón A. Antibiotic susceptibility trend before and after long-term use of selective digestive decontamination: a 16 year ecological study. J Antimicrob Chemother. 2019 Aug 1;74(8):2289-2294.*





**Objectives:** The aim of this study was to compare antimicrobial susceptibility rates in a Spanish ICU before and after the introduction of selective digestive decontamination (SDD) and also to compare these with susceptibility data from other Spanish ICUs without SDD.

**Methods:** We performed a retrospective study in the ICU of the University Hospital of Alava, where SDD was implemented in 2002. The SDD protocol consisted of a 2% mixture of gentamicin, colistin and amphotericin B applied on the buccal mucosa and a suspension of the same drugs in the gastrointestinal tract; additionally, for the first 3 days, systemic ceftriaxone was administered. From 1998 to 2013 we analysed the susceptibility rates for 48 antimicrobial/organism combinations. Interrupted time series using a linear dynamic model with SDD as an intervention was used. Data from other ICUs were obtained from the ENVIN-HELICS national registry.

**Results:** Only amoxicillin/clavulanic acid against *Escherichia coli* and *Proteus mirabilis*, and a high concentration of gentamicin against *Enterococcus faecalis*, resulted in a significant decrease in the susceptibility rate after the implementation of SDD, with a drop of 20%, 27% and 32%, respectively. Compared with other Spanish ICUs without SDD, the susceptibility rate was higher in the ICU of our hospital in most cases. When it was lower, differences were ,10%, except for a high concentration of streptomycin against *Enterococcus faecium*, for which the difference was 19%.

**Conclusions:** No relevant changes in the overall susceptibility rate after the implementation of SDD were detected. Susceptibility rates were not lower than those in the Spanish ICUs without SDD.



## 1. INTRODUCTION

Selective digestive decontamination (SDD), introduced by Stoutenbeek *et al*<sup>1</sup>, refers to the prophylactic treatment of selected patients with an oropharyngeal paste and enteral suspension containing non-absorbable antimicrobials as well as an intravenous antibiotic during the first 3 or 4 days of Intensive Care Unit (ICU) admission<sup>2</sup>. The use of topical antibiotics aims to eradicate and prevent secondary colonization with potentially pathogenic microorganisms, such as *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* and *Enterobacterales*. The objective is also to maintain the anaerobic intestinal flora through selective use of antibiotics, both topically and systemically, without anaerobic activity. The systemic antibiotic therapy is used to treat incubating infections at the time of ICU admission with respiratory tract microbiota<sup>3</sup>.

SDD has been associated with lower hospital acquired infection rates, lower hospital and ICU mortality, reduced length of ICU stays, lower rates of ICU-acquired bacteraemia and candidemia<sup>4,5</sup>. Although the evidence supporting the use of SDD in ICU is high, it is not widely used in clinical practice. Only 17% of the ICUs registered in the European Registry for Intensive Care (ERIC) use SDD prophylaxis<sup>6</sup>. SDD has been the subject of strong controversies among detractors and advocates<sup>7</sup>.

---

<sup>1</sup> Stoutenbeek CP, van Saene HK, Miranda DR, et al. 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.

<sup>2</sup> Plantinga NL, de Smet AMGA, Oostdijk EAN, et al. Selective digestive and oropharyngeal decontamination in medical and surgical ICU patients: individual patient data meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2018;24:505-513.

<sup>3</sup> de Smet AM, Bonten MJ, Kluytmans JA. For whom should we use selective decontamination of the digestive tract? *Curr Opin Infect Dis.* 2012;25:211-7.

<sup>4</sup> Dombrowski SU, Prior ME, Duncan E, et al. Clinical components and associated behavioural aspects of a complex healthcare intervention: multi-methods study of selective decontamination of the digestive tract in critical care. *Aust Crit Care.* 2013; 26:173-9.

<sup>5</sup> Silvestri L, van Saene HKF, Bion J. Antipathy against SDD is justified: No. *Intensive Care Med.* 2018;44:1169-1173.

<sup>6</sup> Reis Miranda D, Citerio G, Perner A, et al. Use of selective digestive tract decontamination in European intensive cares: the ifs and whys. *Minerva Anesthesiol.* 2015;81:734-42.

<sup>7</sup> Silvestri L, van Saene HK. Selective decontamination of the digestive tract: an update of the evidence. *HSR Proc Intensive Care Cardiovasc Anesth.* 2012;4:21-9.

<sup>8</sup> van der Bij AK, Frentz D, Bonten MJ, et al. Gram-positive cocci in Dutch ICUs with and without selective decontamination of the oropharyngeal and digestive tract: a retrospective database analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2016;71:816-20.

<sup>9</sup> Oostdijk EAN, 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;312:1429-1437.

<sup>10</sup> Oostdijk EAN, Kesecioglu J, Schultz MJ, et al. Notice of Retraction and Replacement: Oostdijk et al. Effects of Decontamination of the Oropharynx and Intestinal Tract on Antibiotic Resistance in ICUs: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2014;312(14):1429-1437. *JAMA.* 2017;317:1583-1584.



The predominant concern seems to be that the use of SDD promotes the development of antimicrobial-resistant pathogens. In a previous study involving 42 Dutch ICUs, the authors concluded that the introduction of SOD (selective oropharyngeal decontamination)/SDD was not associated with resistant phenotypes of gram-positive cocci<sup>7</sup>. In another study including 16 Dutch ICUs with a low resistance endemicity, the introduction of SDD was related with lower prevalence of rectal carriage of antibiotic-resistant gram-negative bacteria but a more pronounced gradual increase in aminoglycoside-resistant gram-negative bacteria<sup>9-11</sup>.

In a later study, the authors investigated the intestinal colonization with antibiotic-resistant gram-negative bacteria after discharge from ICU and discontinuation of SDD or SOD and suggested a rapid clearance of such bacteria from the gut after ICU discharge<sup>12</sup>. In a meta-analysis carried out by Daneman *et al*<sup>13</sup>, the authors detected no relation between the use of SDD and the development of antimicrobial resistance pathogens in patients in the ICU, suggesting that the perceived risk of long-term harm related to selective decontamination cannot be justified by available data.

This study also concluded that the effect of decontamination on ICU-level antimicrobial resistance rates is understudied. Several reasons justify the limited evidence of the lack of the SDD effect on antimicrobial resistance, including relatively few studies, most of which assessed the effects of SDD at the patient (treated with SDD) level rather than at ICU (ecologic) level, and with limited follow-up time. In addition, ecological effects of SDD in settings with high rates of antimicrobial resistance are unknown<sup>14</sup>.

The aim of the present work was to evaluate the antimicrobial susceptibility rates before and after the introduction of the SDD in an ICU of Spain, a country with high level of resistance.

---

<sup>11</sup> Price RJ, Cuthbertson BH; SuDDICU collaboration. Selective decontamination of the digestive tract and oropharynx: after 30 years of debate is the definitive answer in sight? *Curr Opin Crit Care*. 2016;22:161-6.

<sup>12</sup> de Jonge E, de Wilde RBP, Juffermans NP, et al. Carriage of antibiotic-resistant Gram-negative bacteria after discontinuation of selective decontamination of the digestive tract (SDD) or selective oropharyngeal decontamination (SOD). *Crit Care*. 2018;22:243.

<sup>13</sup> Daneman N, Sarwar S, Fowler RA, et al. Effect of selective decontamination on antimicrobial resistance in intensive care units: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2013;13:328-41.

<sup>14</sup> Cavalcanti AB1, Lisboa T, Gales AC. Is Selective Digestive Decontamination Useful for Critically Ill Patients? *Shock*. 2017;47(1S Suppl 1):52-57.

## 2. METHODS

The study was performed in one of the two ICUs of the University Hospital of Alava (HUA, in Vitoria, Spain), an 800-bed tertiary care teaching facility. This 13-bed ICU cares for surgical, neurosurgical and medical patients. SDD was administered to patients expected to require mechanical ventilation for more than 48 h. A 2% mixture gentamycin, colistin and amphotericin B was applied on the buccal mucosa, and a suspension of the same drugs (respective doses of 80, 100 and 500 mg) was provided in the gastrointestinal tract at 6-h intervals. For the first 3 days, systemic ceftriaxone (2 g IV a day) was provided to all SDD patients. The SDD tract started on the day of tracheal intubation and continued until the patients were weaned from mechanical ventilation.

### *2.1- Bacterial isolates and antimicrobial susceptibility*

SDD was implanted in 2002 (third quarter), and from 1998 to 2013 we analysed the isolates and bacterial susceptibility trends in 50 antimicrobial/organism combinations (table 1). For enterococci, we have tested the high-level aminoglycoside resistance (isolates with gentamycin MIC $\geq$ 500 mg/L or streptomycin MIC $\geq$ 1000 mg/L) since it suppresses the synergic effect with cell wall synthesis inhibitors, which compromises the treatment in case of enterococcal endocarditis and meningitis. For susceptibility calculation, we included the specimens from all patients admitted to the ICU (first isolate only). The susceptibility data were re-interpreted using interpretive criteria current at the time of analysis and based on the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) clinical breakpoints<sup>15</sup>. The laboratory data from the Microbiology department were managed with Whonet<sup>16</sup>, a Windows-based database software package for the management of microbiology laboratory data and the analysis of antimicrobial susceptibility test results. It is a free software developed by the WHO Collaborating Centre for Surveillance of Antimicrobial Resistance for laboratory-based surveillance of infectious diseases and antimicrobial resistance. We calculated the rate of resistant microorganism acquisition, expressed per 100 patients-day.

---

<sup>15</sup> Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 28th ed. CLSI Supplement M100. Wayne, PA, USA, 2018.

<sup>16</sup> WHONET 5.6. Available from <http://www.whonet.org/> (Accessed 27 Jul 2018).

We also obtained data of antimicrobial susceptibility from the ENVIN-HELICS national registry<sup>17</sup> (Spanish Surveillance Study of Nosocomial Infection in the ICU, which includes data from all patients admitted to the participating ICUs for more than 24 h). For this work, data from the 2014 report were used (corresponding to susceptibility data of 2013), which includes a total of 22.064 patients and 192 ICUs. Less than 5% of these ICUs have implanted the SDD; therefore, these data were used as control, that is, reference susceptibility values in absence SDD.

### **2.2- Antibiotic use**

From January 1998 to December 2013, quarterly quantities of the antimicrobial drugs consumed in the ICU were obtained from the pharmacy stock order computerized database. Similarly, numbers of occupied bed-days (OBD) per quarter were obtained from the hospital's admission department. Antibacterial consumption was expressed as the number of defined daily doses/100 patient-days (DDDs/100 PDs), according to the 2014 version of the ATC/DDD classification<sup>18</sup>. DDD is the average daily dose in grams of a specific agent given to an average adult patient. Individual consumption was obtained for the antibiotics considered in the antimicrobial/organism combinations, as well as daptomycin, linezolid and tigecycline, which were introduced in the post-SDD period. In all antibiotics (yearly), we have included the overall antibiotics used in the ICU, except the gentamycin and colistin used in the SDD protocol. Prophylactic usage and therapeutic medication were not distinguished in this study.

### **2.3- Statistical analysis**

In order to compare the antimicrobial susceptibility trend in the pre- and post-SDD period, we developed a statistical model of interrupted time series in which the introduction of the SDD was considered as the intervention. The number of susceptible isolates is the observations, and the total number of isolates determines how much each observation in the data set influences the susceptibility rate. Due to the well-established relation between antimicrobial use and selection of antimicrobial resistance, the antibiotic consumption, expressed as DDDs/100 patients-days, was also introduced into the model. The state vector of the model,  $x_t$ , was assumed to evolve according to the following equation

---

<sup>17</sup> ENVIN-HELICS. Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC). Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas. Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial en UCI. Report of 2014. Available from <http://hws.vhebron.net/envin-helics/Help/Informe%20ENVIN-UCI%202014.pdf>. (Accessed 27 Jul 2018).

<sup>18</sup> WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, [https://www.whocc.no/ddd/definition\\_and\\_general\\_considera/](https://www.whocc.no/ddd/definition_and_general_considera/), accessed July 27, 2018.

$$x_t = TX_{t-1} + w_t$$

where  $T$  is a fixed matrix and  $w_t$  a vector of random noise. The components of the vector are the (unknown) trend of the susceptibility rate of the organism against a given antimicrobial,  $x_{1t}$ , as well as the unknown coefficient  $x_{2t}$  of the variable  $DDD_t$  for the antimicrobial, and the coefficient  $x_{3t}$  of a 0-1 step variable  $SDD_t$  designed to capture the effect of SDD. The (log of) susceptibility rate  $\lambda_t$  is assumed to be linearly dependent on said variables:

$$\log \lambda_t = x_{1t} + x_{2t}DDD_t + x_{3t}SDD_t$$

The observations are the number of total ( $N_t$ ) and susceptible isolates, whose distribution given  $N_t$  is assumed Poisson  $N_t\lambda_t$ . A significant level of 5% was considered. The statistical package R version 3.3.1 and in particular package FAS<sup>19</sup> have been used.

Trends in the number of isolates by year and the antimicrobial consumption by trimester were analysed with linear correlation. According to Friedrich *et al*<sup>20</sup>, an appropriate degree of fit was considered when the coefficient of determination ( $r^2$ ) of at least 0.5 (corresponding to a correlation coefficient of  $\geq 0.7$ ). A p value of  $<0.05$  was considered statistically significant. Statistical analyses were performed with the IBM® SPSS® software, (Statistics for Windows, Version 24).

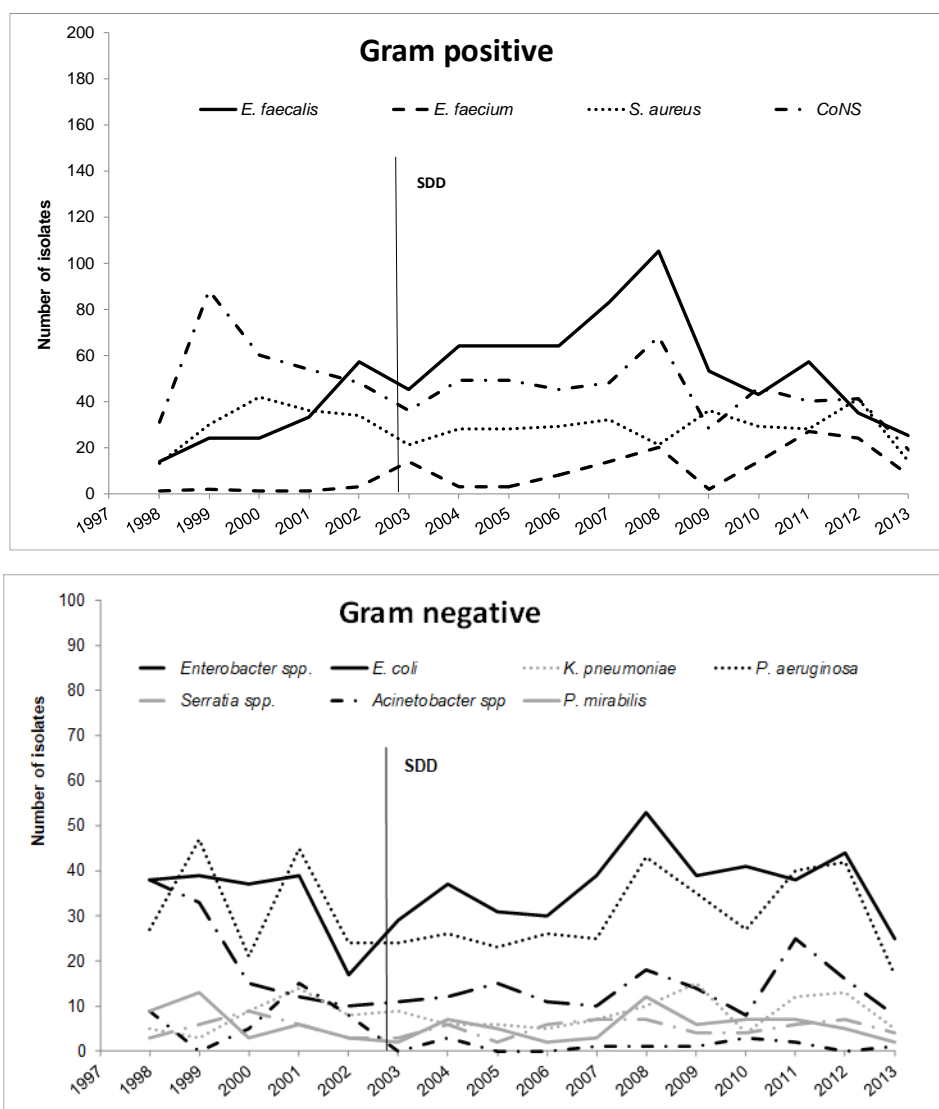
This study met the exemption criteria of the ethics committee of clinical research because the data analysed were collected in the routine practice and did not allow the identification of patients.

### 3. RESULTS

Figure 1 shows the isolates in the ICU of the HUA from 1998 and 2013. The most frequent Gram-negative organisms were *E. coli* and *P. aeruginosa*. The number of isolates of the Gram-negative organisms were constant all over the period of study, except *Enterobacter* spp., with a significant decrease in the pre-SDD period ( $r = -0.94$ ,  $p=0.017$ ). Regarding Gram-positive organisms, coagulase-negative staphylococci (CoNS) and *E. faecalis* were the most frequent. In the post-SDD period, *E. faecalis* increased over time ( $r = 0.92$ ,  $p=0.027$ ).

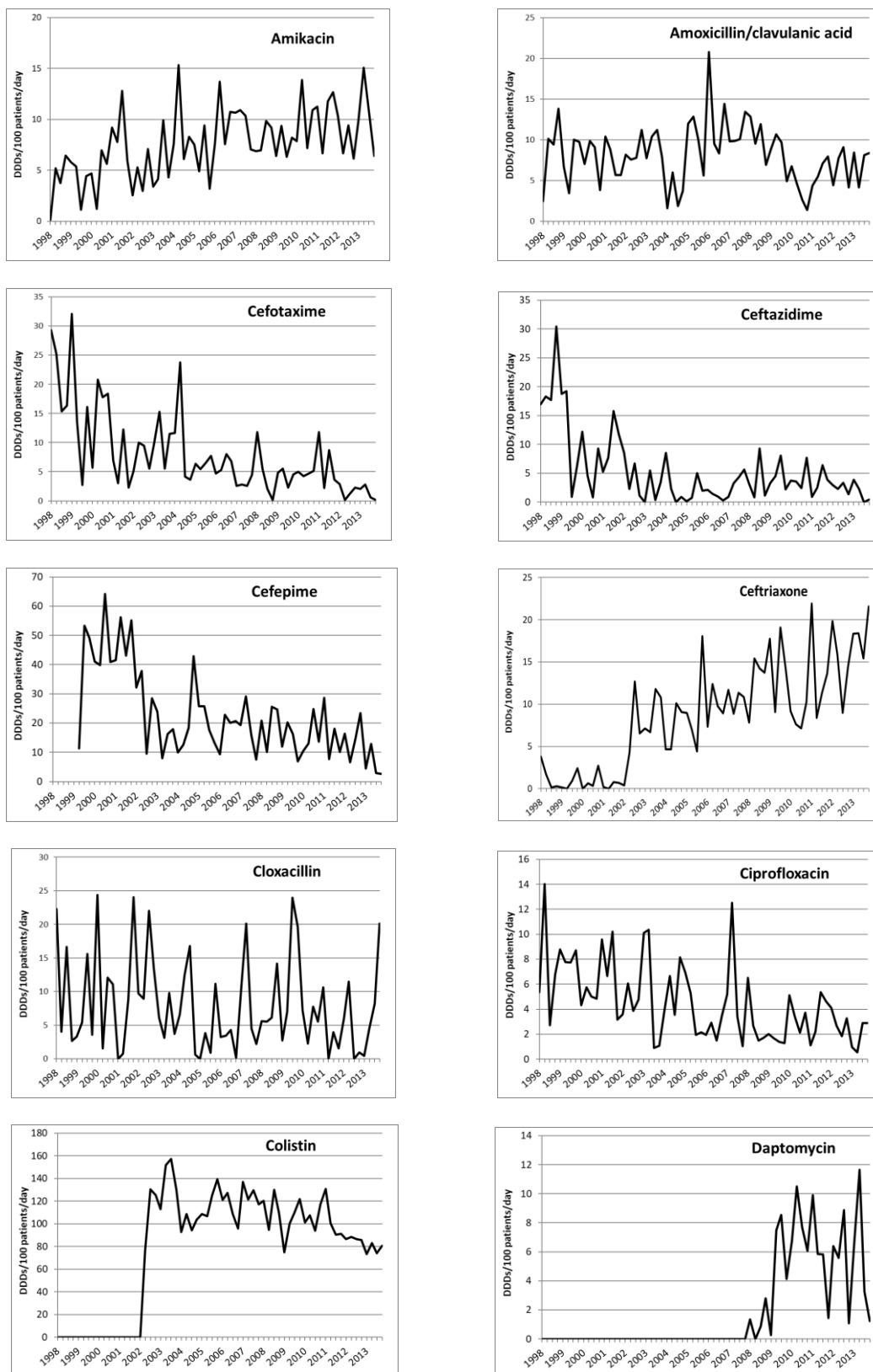
<sup>19</sup> Helske J. Exponential family state space models in R. *Journal of Statistical Software*. 2017;78:1-39.

<sup>20</sup> Friedrich LV, White RL, Bosso JA. Impact of use of multiple antimicrobial on changes in susceptibility of gram negative aerobes. *Clin Infect Dis*. 1999;28:1017-24.

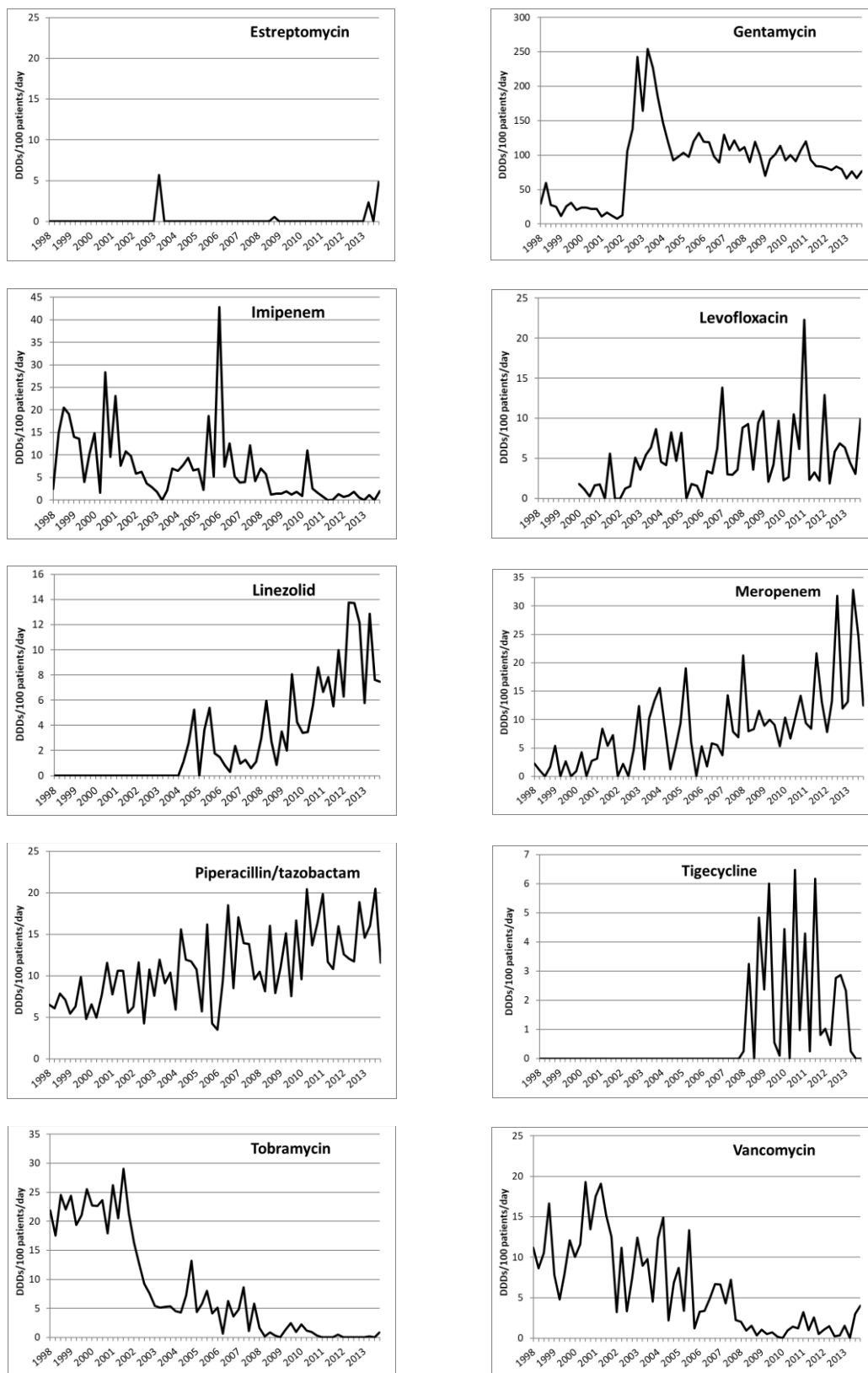


**Figure 1.** Frequency (number of isolates) of the organisms collected from 1998 to 2013 in the ICU of the HUA.

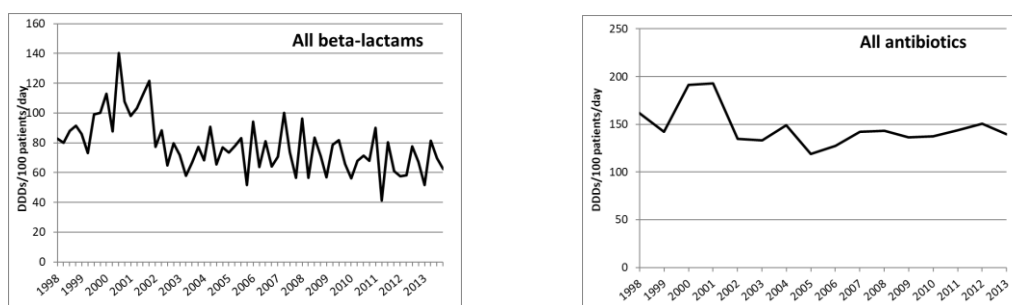
Figure 2 features the consumption of individual antimicrobials and also all antibiotics used in the ICU from 1998 to 2013. The consumption of gentamycin and colistin in the post-SDD period corresponded to that used in the mixture for SDD since they are used only in the SDD protocol. The consumption of amikacin, ceftriaxone, levofloxacin, meropenem and piperacillin/tazobactam was higher in the post-SDD period, and jointly with linezolid, have been the most frequently used in the last years. The use of amoxicillin/clavulanic acid was quite stable over the period of study. Cefepime, cefotaxime, ceftazidime, ciprofloxacin, tobramycin and vancomycin were less used in the post-SDD. No increase in the consumption of all beta-lactams and all antibiotics after the implantation of the DDS was detected.



**Figure 2.** Quarterly consumption of the antimicrobials used in the ICU of the HUA. In all antibiotics (yearly data), we included all those used in the ICU except the gentamycin and colistin used in the SDD protocol.



**Figure 2 (cont).** Quarterly consumption of the antimicrobials used in the ICU of the HUA. In all antibiotics (yearly data), we included all those used in the ICU except the gentamycin and colistin used in the SDD protocol.



**Figure 2 (cont).** Quarterly consumption of the antimicrobials used in the ICU of the HUA. In all antibiotics (yearly data), we included all those used in the ICU except the gentamycin and colistin used in the SDD protocol.

Table 1 shows the results of the statistical study of the consumption trends. In the post-SDD period, several trends were detected, but most of them with poor correlation ( $r < 0.7$ ). Only the decreasing trend in the consumption of gentamycin and tobramycin turned out to be a good correlation ( $\geq 0.7$ ). No trend in the consumption of all beta-lactam and all antibiotics was detected either in the pre-SDD or in the post-SDD.

**Table 1.** Trend of quarterly antimicrobial consumption in the pre- and post-DDS periods in the ICU of the HUA.

	Pre-DDS period			Post-DDS period		
	<i>p</i> value	Correlation coefficient ( <i>r</i> )	Trend	<i>p</i> value	Correlation coefficient ( <i>r</i> )	Trend
Amikacin	0.017	0.57	increasing	0.043	0.31	increasing
Amoxicillin/clavulanic acid	0.716	-0.10		0.105	-0.25	
Cefepime	0.088	0.44		0.020	-0.35	decreasing
Cefotaxime	0.009	-0.63		<0.0001	-0.56	decreasing
Ceftazidime	0.130	-0.059		0.596	0.08	
Ceftriaxone	0.313	-0.27		<0.0001	0.58	increasing
Cloxacillin	0.901	-0.03		0.819	0.04	
Ciprofloxacin	0.558	-0.16		0.012	-0.38	decreasing
Colistin	-	-		<0.0001	-0.62	
Daptomycin	-	-		0.224	0.26	
Gentamycin	0.004	-0.67		<b>&lt;0.0001</b>	<b>-0.70</b>	decreasing
Imipenem	0.975	-0.01		0.010	-0.39	decreasing
Levofloxacin	0.733	0.14		0.340	0.15	
Linezolid	-	-		<b>&lt;0.001</b>	<b>0.74</b>	increasing
Meropenem	0.222	0.29		0.001	0.47	increasing
Piperacillin/tazobactam	0.150	-0.33		0.002	0.45	increasing
Tigecycline	-	-		0.331	-0.21	
Tobramycin	0.005	-0.60		<b>&lt;0.0001</b>	<b>-0.75</b>	decreasing
Vancomycin	0.268	-0.026		<0.0001	-0.69	decreasing
All beta-lactams	0.750	0.071		0.750	-0.05	
All antimicrobials*	0.977	-0.013		0.203	0.42	

\*: all antibiotics used in the ICU except the gentamycin and colistin used in the SDD protocol. Yearly data were used. In bold,  $p < 0.05$  and  $r \geq 0.7$ .



Susceptibility data are provided in the supplementary material (Tables S1 to S11). No increase in the rate of resistant microorganism acquisition was detected in the post DDS period (table S12).

Table 2 shows the results of comparing the susceptibility rates before and after the implementation of the SDD. Out all the combinations studied, only the difference in the susceptibility rate before and after the SDD of *E. coli* and *P. mirabilis* against amoxicillin-clavulanate, and *E. faecalis* against high concentration of gentamycin turned out to be significant, the susceptibility rate being lower in the post-SDD period.

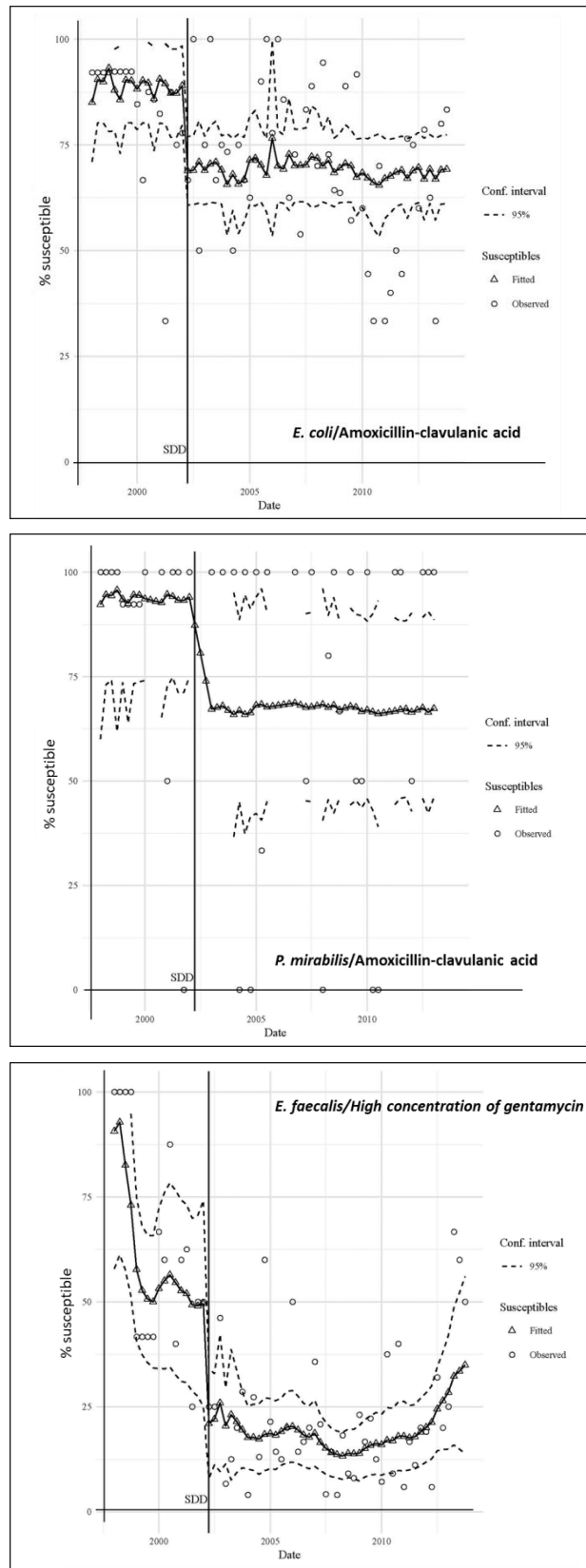
**Table 2.** Comparison of the susceptibility rates of all organism-antibiotic combinations studied before and after the implantation of the SDD. In bold,  $p < 0.05$ .

Microorganism	Antimicrobial agent	Difference in the susceptibility rate pre and post-SDD	
		p value	%Change (Susceptibility rate in post-SDD, 95% CI)
<b>Gram-negative organisms</b>			
<b>Enterobacterales</b>			
<i>Enterobacter</i> spp.	Cefotaxime	0.2658	
	Imipenem	0.1498	
<i>Escherichia coli</i>	Amoxicillin/clavulanic acid	<b>0.0009</b>	-20 (78, 66-91)
	Ceftazidime	0.2891	
	Cefepime	0.4868	
	Cefotaxime	0.4438	
	Ciprofloxacin	0.6759	
	Gentamycin	0.4658	
	Levofloxacin	0.6986	
	Piperacillin/tazobactam	0.2472	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Cefotaxime	0.3826	
	Ceftazidime	0.3466	
<i>Proteus mirabilis</i>	Amoxicillin/clavulanic acid	<b>0.0401</b>	-27 (72, 49-100)
	Cefepime	0.2412	
	Cefotaxime	0.3405	
	Ceftazidime	0.4479	
	Ciprofloxacin	0.2593	
	Gentamycin	0.1744	
	Levofloxacin	0.4742	
	Piperacillin/tazobactam	0.4122	
<i>Serratia</i> spp.	Cefepime	0.4161	
	Cefotaxime	0.5610	
	Ceftazidime	0.4741	
	Ciprofloxacin	0.5338	
	Gentamycin	0.5203	
	Levofloxacin	0.7044	
	Piperacillin/tazobactam	0.5320	

**Table 2 (cont).** Comparison of the susceptibility rates of all organism-antibiotic combinations studied before and after the implantation of the SDD. In bold,  $p < 0.05$ .

Microorganism	Antimicrobial agent	Difference in the susceptibility rate pre and post-SDD	
		p value	%Change (Susceptibility rate in post-SDD, 95% CI)
<b>Gram-negative organisms</b>			
<b>Non-fermenters</b>			
<i>Acinetobacter</i> spp.	Imipenem	0.9650	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Amikacin	0.4031	
	Tobramycin	0.5216	
	Cefepime	0.7726	
	Ceftazidime	0.4203	
	Ciprofloxacin	0.2395	
	Levofloxacin	0.5473	
	Imipenem	0.2629	
	Meropenem	0.1881	
	Colistin	0.5044	
		Piperacillin/tazobactam	0.1405
<b>Gram-positive organisms</b>			
<i>Enterococcus faecalis</i>	High concentration of gentamycin (500 mg/L)	<b>0.0421</b>	-32 (36, 13-92)
	High concentration of streptomycin (1,000 mg/L)	0.8161	
<i>Enterococcus faecium</i>	Vancomycin	0.5691	
	High concentration of gentamycin (500 mg/L)	0.0712	
	High concentration of streptomycin (1,000 mg/L)	0.5623	
<i>Staphylococcus aureus</i>	Vancomycin	0.5046	
	Cloxacillin	0.7003	
CoNS	Vancomycin	0.4560	
	Cloxacillin	0.7489	
	Vancomycin	0.4832	

Figure 3 shows the predicted and observed values for these three combinations before and after the implementation of the SDD. As can be seen, susceptibility values of *E. coli* and *P. mirabilis* against amoxicillin-clavulanate decreased from approximately 90% to around 70% before and after de implantation of the SDD, respectively. Regarding *E. faecalis* against high concentration of gentamycin, susceptibility values decreased from around 50% in the two years before the introduction of the SDD to around 20% after the implementation of the SDD, although from 2011 onwards, the susceptibility increased to reach around 30% in 2013.



**Figure 3.** Predicted and observed susceptibility values of *E. coli* and *P. mirabilis* against amoxicillin-clavulanic acid, and *E. faecalis* against high concentration of gentamycin.

Table 3 shows that the difference in the susceptibility rate of *E. coli* and *P. mirabilis* against amoxicillin-clavulanic acid before and after the implementation of SDD is significant even after the inclusion of all beta-lactam consumption in the statistical model. In the case of *E. coli*, with the introduction in the model of the consumption of piperacillin-tazobactam, the difference in the susceptibility rate before and after the introduction of the SDD was also maintained.

**Table 3.** Comparison of the susceptibility trends before and after the implantation of the SDD when the consumption of all beta-lactams and piperacillin/tazobactam was included in the model.

Organism-antibiotic	Antibiotic consumption	Difference in the susceptibility trends pre- and post-SDD
		P value
<i>E. coli</i> vs amoxicillin/clavulanic acid	Piperacillin/tazobactam	0.0070
	All beta-lactams	0.0148
<i>P. mirabilis</i> vs amoxicillin/clavulanic acid	Piperacillin/tazobactam	0.0706
	All beta-lactams	0.0214

Table 4 shows the susceptibility rate of all antibiotic-organism combinations in 2013 (mean value of the four trimesters) and those from the ENVIN-HELICS report for 2013. In most cases, the susceptibility rate is higher in the ICU of our hospital than those reported for the Spanish ICUs. When the susceptibility rate was lower in the ICU of the HUA, differences were lower than 10%, except for the case of *E. faecium* against high concentration streptomycin, in which the difference was 19%.

**Table 4.** Compared values of susceptibility rate between the ICU of the HUA and data in the ENVIN-HELICS report<sup>17</sup>.

Microorganism	Antimicrobial agent	Susceptibility rate in 2013 (%)	
<b>Gram-negative organisms</b>			
<b>Enterobacterales</b>		<b>HUA*</b>	<b>ENVIN-HELICS</b>
<i>Enterobacter</i> spp.	Cefotaxime	80	50
	Imipenem	100	89
<i>E. coli</i>	Amoxicillin/clavulanic acid	64	66
	Cefepime	88	85
	Cefotaxime	77	83
	Ceftazidime	88	84
	Ciprofloxacin	59	67
	Gentamycin	78	85
	Levofloxacin	87	77
	Piperacillin/tazobactam	93	85
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Cefotaxime	100	62
	Ceftazidime	83	60
<i>P. mirabilis</i>	Amoxicillin/clavulanic acid	100	76
	Cefepime	100	94
	Cefotaxime	100	98
	Ceftazidime	100	100
	Ciprofloxacin	100	82
	Gentamycin	100	82
	Levofloxacin	100	100
	Piperacillin/tazobactam	100	100
<i>Serratia</i> spp.	Cefepime	100	100
	Cefotaxime	100	77
	Ceftazidime	100	85
	Ciprofloxacin	100	78
	Gentamycin	100	95
	Levofloxacin	100	91
	Piperacillin/tazobactam	100	80
<b>Non-fermenters</b>			
<i>Acinetobacter</i> spp.	Imipenem	0	15
<i>P. aeruginosa</i>	Amikacin	86	82
	Cefepime	88	61
	Ceftazidime	88	67
	Ciprofloxacin	61	47
	Colistin	90	94
	Imipenem	67	49
	Levofloxacin	67	41
	Meropenem	67	51
	Piperacillin/tazobactam	67	66
	Tobramycin	56	n.a.
<b>Gram-positive organisms</b>			
<i>E. faecalis</i>	High concentration of gentamycin (500 mg/L)	51	44 <sup>1</sup>
	High concentration of streptomycin (1,000 mg/L)	57	42 <sup>1</sup>
	Vancomycin	100	98
	Daptomycin	96	97
	Linezolid	96	99
	Tigecycline	-	-
<i>E. faecium</i>	High concentration of gentamycin (500 mg/L)	53	54 <sup>2</sup>
	High concentration of streptomycin (1,000 mg/L)	50	69 <sup>2</sup>
	Vancomycin	100	100
	Daptomycin	83	90
	Linezolid	92	97
	Tigecycline	-	-
<i>S. aureus</i>	Cloxacillin	92	100
	Vancomycin	100	97

**Table 4 (cont).** Compared values of susceptibility rate between the ICU of the HUA and data in the ENVIN-HELICS report<sup>17</sup>.

Microorganism	Antimicrobial agent	Susceptibility rate in 2013 (%)	
		HUA*	ENVIN-HELICS
<b>Gram-positive organisms</b>			
<i>S. aureus</i>	Linezolid	100	100
	Tigecycline	92	100
Coagulase-negative	Cloxacillin	12	15
Staphylococci (CoNS)	Vancomycin	100	97
	Daptomycin	96	100
	Linezolid	96	95
	Tigecycline	92	100

\*HUA: mean value of the four quarters

n.a.: not available

<sup>1</sup>Not available in the ENVIN-HELICS report. Obtained from Kuchet *et al*<sup>42</sup>. 2012. Data from 2006-2009

<sup>2</sup>Not available in the ENVIN-HELICS report. Obtained from García-Vázquez *et al*<sup>43</sup>.

<sup>17</sup> ENVIN-HELICS. Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC). Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas. Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial en UCI. Report of 2014. Available from <http://hws.vhebron.net/envin-helics/Help/Informe%20ENVIN-UCI%202014.pdf>. (Accessed 27 Jul 2018).

## 4. DISCUSSION

Most studies on the effect of SDD on antimicrobial resistance originate from the Netherlands, which is a low-prevalence country for antimicrobial resistance<sup>21</sup>. However, the effects of selective decontamination on antibiotic resistance are less well studied in settings with high levels of antibiotic resistance. In this ecological study, we have analysed the susceptibility trends before and after the implementation of the SDD in an ICU in Spain, a country in the south of Europe with antimicrobial resistance much higher than in the Netherlands<sup>22</sup>.

We did not detect any trend in the number of isolates in the post-SDD period, either Gram-negative or Gram-positive organisms, including enterococci and methicillin-resistant *S. aureus*, contrary to that reported in other studies<sup>8</sup>, where the introduction of SOD/SDD was associated with *S. aureus* and *E. faecalis* isolate increase and *E. faecium* decrease.

According to the statistical model developed, evidence of decreasing susceptibility trends was only detected for *E. coli* and *P. mirabilis* against amoxicillin-clavulanic acid, and *E. faecalis* to high concentration of gentamycin. In any of the other antibiotic-organism-combinations, we did not find any difference in the susceptibility rate before and after the implementation of the SDD. We did not include linezolid, tigecycline and daptomycin, since these antibiotics were marketed in Spain in the post-DDS period. The decrease in the susceptibility of *E. faecalis* against high level gentamycin resistance (HLGR) after the implantation of the SDD may be due to the selection of resistant clones by the use of gentamycin in the SDD protocol. It is widely assumed that SDD facilitates the selection of enterococci and transmission of hospital-adapted strains<sup>8</sup>, as has been previously reported in other European hospitals<sup>23,24</sup>. In fact, recently, a dominant and epidemic *E. faecalis* clone (ST6) was detected in the UCI of our hospital, which was related to the use of SDD<sup>25</sup>.

---

<sup>21</sup> Houben AJ, Oostdijk EA, van der Voort PH, et al. 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.

<sup>22</sup> European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2014. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2015.

<sup>23</sup> van Den Braak N, van Belkum A, Kreft D, et al. The prevalence and clonal expansion of high-level gentamicin-resistant enterococci isolated from blood cultures in a Dutch university hospital. *J Antimicrob Chemother.* 1999;44:795-8.

<sup>24</sup> Zarrilli R, Tripodi MF, Di Popolo A, et al. Molecular epidemiology of high-level aminoglycoside-resistant enterococci isolated from patients in a university hospital in southern Italy. *J Antimicrob Chemother.* 2005;56:827-35.

We also detected a reduction in the susceptibility rate of *E. coli* against amoxicillin-clavulanic acid in the post-SDD period. Over the last years, an increase in the rate of resistance to amoxicillin-clavulanic acid has been noted among *E. coli* isolates<sup>26,27</sup>, which has been related to an increase in the consumption of this antibiotic. In Spain, from 2000 to 2006 a 34.7% increase in community use of amoxicillin-clavulanic acid was recorded<sup>28</sup>; moreover, blood isolates of *E. coli* non-susceptible to amoxicillin-clavulanic acid increased from 9.3 % in 2003 to 25.9% in 2010<sup>29</sup>. According to our results, the reduction of the susceptibility of *E. coli* to amoxicillin/clavulanic acid coincided with growing amoxicillin/clavulanic acid consumption at the community level. Since in our hospital the SDD was introduced in the third trimester of 2002, the decrease of the susceptibility level of *E. coli* to amoxicillin-clavulanic acid could be explained by the increase in the use of this antibiotic in the community, and not only by the introduction of the SDD. When we take into account the overall consumption of beta-lactams in the ICU, which was lower in the post-SDD period, the difference in the susceptibility rate before and after the SDD implementation persisted. Therefore, the decrease in the susceptibility cannot be explained by the use of beta-lactams.

In a previous study<sup>26</sup>, it was shown that previous exposition to piperacillin/tazobactam is a predisposing factor for amoxicillin/clavulanic acid-resistant *E. coli* isolates. When we included the consumption of piperacillin/tazobactam in the model, the reduction of *E. coli* susceptibility to amoxicillin/clavulanic was confirmed, which indicates that the decrease of the susceptibility is not related to the use of piperacillin/tazobactam, which was higher in the post-SDD period.

Regarding *P. mirabilis* against amoxicillin-clavulanic acid, the level of significance when we compared the susceptibility rate before and after the introduction of the SDD was lower but very close to 0.05. Moreover, the number of isolates of this microorganism was very low (ranging from 2 to 13, and in some trimesters no strains were isolated). In addition, the difference disappears when the consumption of piperacillin/tazobactam was included in the model. Therefore, the reduction of the susceptibility of *P. mirabilis* to amoxicillin/clavulanic acid in the post-SDD period

---

<sup>25</sup> Muruzábal-Lecumberri I, Girbau C, Canut A, et al. Spread of an *Enterococcus faecalis* sequence type 6 (CC2) clone in patients undergoing selective decontamination of the digestive tract. *APMIS*. 2015;123:245-51.

<sup>26</sup> Rodríguez-Baño J, Oteo J, Ortega A, et al. Epidemiological and clinical complexity of amoxicillin-clavulanate-resistant *Escherichia coli*. *J Clin Microbiol*. 2013;51:2414-7.

<sup>27</sup> Blaettler L, Mertz D, Frei R, et al. Secular trend and risk factors for antimicrobial resistance in *Escherichia coli* isolates in Switzerland 1997-2007. *Infection*. 2009;37:534-9.

<sup>28</sup> Oteo J, Campos J, Lázaro E, et al. Increased amoxicillin-clavulanic acid resistance in *Escherichia coli* blood isolates, Spain. *Emerg Infect Dis*. 2008;14:1259-62.

<sup>29</sup> Ortega A, Oteo J, Aranzamendi-Zaldumbide M, et al. Spanish multicenter study of the epidemiology and mechanisms of amoxicillin-clavulanate resistance in *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56:3576-81.



should be taken with caution. In any case, it is important to take into account that beta-lactam resistance of *P. mirabilis* has increased in recent years in several countries<sup>30,31</sup>.

For most organisms-antibiotic combinations evaluated, we did not find any reduction of the susceptibility rate in the post-SDD period. Additionally, no trends in rate of resistant microorganism acquisition in the post-SDD period were found., which confirms that SDD does not contribute to the spread of resistant isolates. As in other studies<sup>32-33</sup>, SDD did not increase beta-lactam and quinolones resistance. Although the use of aminoglycosides in the SDD has been associated to an increase of the resistance of *Enterobacterales* to these antibiotics<sup>34-37</sup>, we could not demonstrate this finding. Another study including 38 Dutch ICUs over a period of 51 months showed an increase in colistin-resistant *Enterobacterales* before the introduction of SDD, followed by a reduction in resistant after its implementation<sup>21</sup>. In our study, we did not detect changes in the susceptibility of *P. aeruginosa* to colistin.

The overall use of antibiotics in our ICU was lower in the post-SDD period, and it did not increase over time. These results are in agreement with Daneman<sup>13</sup>, which postulates that the use of prophylactic selective decontamination could even lead to reductions in the need for therapeutic antimicrobials.

---

<sup>30</sup> Aragón LM, Mirelis B, Miró E, et al. Increase in beta-lactam-resistant *Proteus mirabilis* strains due to CTX-M- and CMY-type as well as new VEB- and inhibitor-resistant TEM-type beta-lactamases. *J Antimicrob Chemother.* 2008;61:1029-32.

<sup>31</sup> Wang JT, Chen PC, Chang SC, et al. Antimicrobial susceptibilities of *Proteus mirabilis*: a longitudinal nationwide study from the Taiwan surveillance of antimicrobial resistance (TSAR) program. *BMC Infect Dis.* 2014;14:486.

<sup>32</sup> Krueger WA, Unertl KE. Selective decontamination of the digestive tract. *Curr Op Crit Care.* 2002;8:139-44.

<sup>33</sup> Leone M, Albanese J, Antonini F, et al. 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.

<sup>34</sup> Heininger A, Meyer E, Schwab F, et al. Effects of long-term routine use of selective digestive decontamination on antimicrobial resistance. *Intensive Care medicine.* 2006;32:1569-76.

<sup>35</sup> Lingnau W, Berger J, Javorsky F, et al. Changing bacterial ecology during a five-year period of selective intestinal decontamination. *J Hosp Infect.* 1998;39:195-206.

<sup>36</sup> Rocha LA, Martín MJ Prevention of nosocomial infection. *Intensive Care Med.* 1992;18:398-404.

<sup>37</sup> García-San Vicente B, Canut A, Labora A, et al. 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.

The effect of SDD on ICU-level antimicrobial resistance rates over time is largely underexplored and existing studies of selective decontamination have not answered the question of how selective decontamination affects ICU-level antimicrobial resistance rates over time<sup>13</sup>. Most studies evaluating the effects of SDD on antibiotic resistance have a median duration of intervention of 16 months<sup>21</sup>. Although our study covers a post-SDD period of 11 years, with our data we cannot relate the susceptibility rates exclusively to the SDD, since other interventions were also introduced, such as the International Standard ISO 9001:2000 guidance in 2005, the Bacteremia Zero program in 2009, and the "Zero-VAP" bundle in 2011. The nationwide Bacteremia Zero is a project that consists in the simultaneous implantation of measures to prevent central venous catheter-related bacteraemia in critically ill patients and in the development of an integral safety plan. Results of the Bacteremia Zero project confirmed that the intervention significantly reduced catheter-related bloodstream infection after large-scale implementation in Spanish ICUs<sup>38</sup>. The Spanish "Zero-VAP" bundle is a proposal for the implementation of a simultaneous multimodal intervention in Spanish ICUs consisting of a bundle of ventilator-associated pneumonia (VAP) prevention measures<sup>39</sup>.

In order to better evaluate if the SDD could have an impact on the antimicrobial resistance, we compared the susceptibility rates of the ICU of our hospital with those reported for the Spanish hospitals through the ENVIN-HELICS national registry<sup>17</sup>, in which data from 192 ICUs are included and those with SDD represent less than 5%. Data from the year 2013 were compared. For most antibiotic-organism combinations, the susceptibility rate in the ICU of our hospital was of the same order or even higher than the media in the Spanish ICUs. Only the susceptibility rate of *E. faecium* against high concentration of streptomycin was lower in our hospital (50% vs 69%).

Our results are in line with another prospective study carried out in Madrid (Spain) which concluded that the long-term use of SDD was not associated with an increase in acquisition of resistant microbiota<sup>40</sup>. In other ecological studies, SDD appeared ecologically safe during longer

---

<sup>38</sup> Palomar M, Álvarez-Lerma F, Riera A, et al. Impact of a national multimodal intervention to prevent catheter-related bloodstream infection in the ICU: the Spanish experience. *Crit Care Med*. 2013;41:2364-72.

<sup>39</sup> 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.

<sup>40</sup> Ochoa-Ardila 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.

<sup>41</sup> Plantinga NL, Bonten MJ. Selective decontamination and antibiotic resistance in ICUs. *Crit Care*. 2015;19:259.

<sup>42</sup> Kuch A, Willems RJ, Werner G et al. Insight into antimicrobial susceptibility and population structure of contemporary human *Enterococcus faecalis* isolates from Europe. *J Antimicrob Chemother*. 2012;67:551-8.

<sup>43</sup> García-Vázquez E, Albendín H, Hernández-Torres A et al. Risk factors associated to high-level resistance to aminoglycosides. *Rev Esp Quimioter*. 2013;26:203-13.

periods of time (3 to 6.4 years) in geographical areas with relatively low levels of antibiotic resistance<sup>41</sup>.

In conclusion, our study reveals no relevant differences in the overall susceptibility rate before and after the implantation of the SDD. The strength of this study is the long period evaluated after the implantation of the SDD (11 years), with data of susceptibility, isolate number, and antibiotic consumption. In 2014 the hospital was restructured and merged with another hospital in the same city, which had consequences for the ICU. That is the reason why data collection finishes in 2013. One important shortcoming in the current study is that it is retrospective in nature and based on a single institution. Moreover, antibiotic use in the community, which was a variable not taken into account, might have influenced the resistance in the hospital.

## **Supplementary material**



Table S1. Number of isolates (N) and susceptibility rate (%) of *Enterobacter spp.*

<b>Year</b>	<b>Trimester</b>	<b>N</b>	<b>Cefotaxime</b>	<b>Imipenem</b>
1998	Annual	38	50	100
1999	Annual	33	88	100
2000	T1	2	100	100
2000	T2	5	80	100
2000	T3	7	57	100
2000	T4	1	100	100
2001	T1	4	25	50
2001	T2	3	67	100
2001	T3	1	100	100
2001	T4	4	100	100
2002	T1	1	0	100
2002	T2	2	0	100
2002	T3	3	33	67
2002	T4	4	50	75
2003	T1	4	50	100
2003	T2	4	50	100
2003	T3	0		
2003	T4	3	67	100
2004	T1	1	100	100
2004	T2	5	100	100
2004	T3	4	50	75
2004	T4	2	100	100
2005	T1	3	67	100
2005	T2	2	100	50
2005	T3	2	100	100
2005	T4	8	100	88
2006	T1	1	0	100
2006	T2	3	100	100
2006	T3	4	75	75
2006	T4	3	100	67
2007	T1	3	67	67
2007	T2	2	100	50
2007	T3	2	ND	100
2007	T4	3	0	100
2008	T1	3	100	33
2008	T2	4	100	100
2008	T3	6	33	83
2008	T4	5	80	100
2009	T1	4	75	100
2009	T2	1	100	100
2009	T3	5	100	100
2009	T4	4	100	100

Table S1 (cont). Number of isolates (N) and susceptibility rate (%) of *Enterobacter spp.*

<b>Year</b>	<b>Trimester</b>	<b>N</b>	<b>Cefotaxime</b>	<b>Imipenem</b>
2010	T1	1	100	100
2010	T2	3	67	33
2010	T3	2	0	50
2010	T4	2	50	100
2011	T1	6	83	100
2011	T2	8	100	100
2011	T3	5	40	100
2011	T4	6	75	83
2012	T1	4	100	100
2012	T2	1	100	100
2012	T3	5	40	100
2012	T4	6	67	100
2013	T1	1	ND	100
2013	T2	2	100	100
2013	T3	5	60	100
2013	T4	0		

Table S2. Number of isolates (N) and susceptibility rate (%) of *E. coli*.

Year	Trimester	N	Amoxicillin/ clavulanic acid	Cefepime	Cefotaxime	Ceftazidime	Ciprofloxacin	Gentamycin	Levofloxacin	Piperacillin/ tazobactam
1998	Annual	38	92	97	97	97	82	76	ND	100
1999	Annual	39	92	100	97	100	82	90	ND	100
2000	T1	13	85	100	100	100	85	85	100	100
2000	T2	9	67	100	100	100	56	67	100	100
2000	T3	8	88	100	80	100	75	75	80	100
2000	T4	7	86	100	100	100	100	100	100	100
2001	T1	17	82	100	100	94	100	100	100	88
2001	T2	6	33	100	100	100	100	100	100	67
2001	T3	8	88	100	100	100	75	63	50	100
2001	T4	8	75	100	83	88	50	75	50	100
2002	T1	9	78	83	83	89	89	100	83	89
2002	T2	3	67	100	100	100	100	100	100	100
2002	T3	1	100	100	100	100	100	100	100	100
2002	T4	4	50	100	100	100	100	100	100	75
2003	T1	12	75	100	88	100	100	100	100	92
2003	T2	4	100	100	100	100	100	100	100	100
2003	T3	9	67	100	100	100	100	100	100	89
2003	T4	4	75	100	100	100	100	100	100	75
2004	T1	15	73	90	100	100	73	87	70	93
2004	T2	8	50	100	100	100	100	63	100	100
2004	T3	8	75	100	100	100	88	88	80	100
2004	T4	6	67	100	100	100	83	100	83	83



Table S2 (cont.). Number of isolates (N) and susceptibility rate (%) of *E. coli*.

Year	Trimester	N	Amoxicillin/ clavulanic acid	Cefepime	Cefotaxime	Ceftazidime	Ciprofloxacin	Gentamycin	Levofloxacin	Piperacillin/ tazobactam
2005	T1	8	63	100	100	88	88	88	100	88
2005	T2	7	71	75	75	86	100	100	100	100
2005	T3	10	90	89	89	90	90	100	89	100
2005	T4	6	100	100	100	100	100	100	100	100
2006	T1	9	78	100	100	100	89	100	100	100
2006	T2	6	100	100	100	100	100	100	100	100
2006	T3	7	86	83	83	100	86	86	83	100
2006	T4	8	63	100	83	88	75	88	83	88
2007	T1	11	73	100	100	91	73	91	57	100
2007	T2	13	54	100	100	100	77	85	80	92
2007	T3	6	83	100	100	100	100	100	100	83
2007	T4	9	89	100	100	100	67	89	57	89
2008	T1	10	70	78	89	90	80	90	78	70
2008	T2	18	94	92	92	94	61	94	69	94
2008	T3	11	73	88	100	91	82	82	88	100
2008	T4	14	64	100	89	86	57	79	67	93
2009	T1	11	64	100	100	91	91	91	100	100
2009	T2	9	89	100	83	89	100	100	100	100
2009	T3	7	57	100	100	100	100	86	100	86
2009	T4	12	92	100	100	100	83	100	100	100
2010	T1	10	60	100	88	90	80	100	88	90
2010	T2	9	44	100	83	100	67	89	67	78
2010	T3	12	33	100	75	83	50	83	67	92
2010	T4	10	70	78	78	90	80	70	78	100

Table S2 (cont.). Number of isolates (N) and susceptibility rate (%) of *E. coli*.

Year	Trimester	N	Amoxicillin/ clavulanic acid	Cefepime	Cefotaxime	Ceftazidime	Ciprofloxacin	Gentamycin	Levofloxacin	Piperacillin/ tazobactam
2011	T1	9	33	63	38	78	67	78	63	100
2011	T2	10	44	89	67	70	78	100	78	90
2011	T3	10	50	100	67	100	80	90	78	90
2011	T4	9	44	80	80	78	56	67	80	89
2012	T1	17	77	90	80	94	71	88	70	88
2012	T2	8	75	100	100	100	63	63	50	100
2012	T3	5	60	100	50	80	20	80	25	100
2012	T4	14	79	62	88	93	64	86	63	100
2013	T1	8	63	0	ND	88	25	50	ND	88
2013	T2	6	33	17	50	83	67	83	100	83
2013	T3	5	75	80	80	80	60	80	60	100
2013	T4	6	83	17	100	100	83	100	100	100

Table S3. Number of isolates (N) and susceptibility rate (%) of *K. pneumoniae*.

Year	Trimester	N	Cefotaxime	Ceftazidime
1998	Annual	5	100	100
1999	Annual	3	100	100
2000	T1	2	100	100
2000	T2	1	100	100
2000	T3	4	100	100
2000	T4	2	0	50
2001	T1	3	100	100
2001	T2	5	80	80
2001	T3	1	100	100
2001	T4	5	100	100
2002	T1	2	100	100
2002	T2	1	100	100
2002	T3	2	100	100
2002	T4	3	67	100
2003	T1	1	100	100
2003	T2	4	75	75
2003	T3	2	50	50
2003	T4	2	50	50
2004	T1	0		
2004	T2	4	100	100
2004	T3	1	0	0
2004	T4	1	100	100
2005	T1	0		
2005	T2	1	100	100
2005	T3	3	100	100
2005	T4	2	100	100
2006	T1	0		
2006	T2	0		
2006	T3	2	100	100
2006	T4	3	100	100
2007	T1	1	100	100
2007	T2	1	ND	100
2007	T3	1	100	100
2007	T4	4	100	100
2008	T1	4	100	100
2008	T2	2	100	100
2008	T3	3	50	33
2008	T4	1	100	100
2009	T1	1	100	100
2009	T2	1	0	0
2009	T3	9	75	89
2009	T4	4	100	100
2010	T1	0		
2010	T2	0		
2010	T3	1	ND	0
2010	T4	3	100	100

Table S3 (cont). Number of isolates (N) and susceptibility rate (%) of *K. pneumoniae*.

<b>Year</b>	<b>Trimester</b>	<b>N</b>	<b>Cefotaxime</b>	<b>Ceftazidime</b>
2011	T1	3	100	67
2011	T2	1	100	100
2011	T3	4	100	100
2011	T4	4	100	100
2012	T1	0		
2012	T2	5	100	100
2012	T3	5	80	80
2012	T4	3	100	67
2013	T1	1	100	100
2013	T2	0		
2013	T3	2	100	100
2013	T4	2	100	50

Table S4. Number of isolates (N) and susceptibility rate (%) of *P. mirabilis*.

Year	Trimester	N	Amoxicillin/ Clavulanic acid	Cefepime	Cefotaxime	Ceftazidime	Ciprofloxacin	Gentamycin	Levofloxacin	Piperacilin/ tazobactam
1998	ANUAL	9	100	100	100	100	44	100	ND	100
1999	ANUAL	13	95	100	100	100	100	92	ND	100
2000	T1	2	100	100	100	100	100	100	ND	100
2000	T2	0								
2000	T3	0								
2000	T4	1	100	100	100	100	100	100	100	100
2001	T1	2	50	100	100	50	100	100	100	50
2001	T2	2	100	100	100	100	100	100	100	100
2001	T3	1	100	100	100	100	100	100	100	100
2001	T4	1	0	ND	ND	100	100	0	ND	100
2002	T1	3	100	100	100	100	100	100	100	100
2002	T2	0								
2002	T3	0								
2002	T4	0								
2003	T1	1	100	100	100	100	100	100	100	100
2003	T2	0								
2003	T3	1	100	ND	ND	100	100	100	ND	100
2003	T4	0								
2004	T1	4	100	100	100	100	50	100	50	100
2004	T2	1	0	100	100	100	100	100	100	100
2004	T3	1	100	100	100	100	100	100	100	100
2004	T4	1	0	100	100	100	100	0	100	100

Table S4 (cont). Number of isolates (N) and susceptibility rate (%) of *P. mirabilis*.

Year	Trimester	N	Amoxicillin/ Clavulanic acid	Cefepime	Cefotaxime	Ceftazidime	Ciprofloxacin	Gentamycin	Levofloxacin	Piperacillin/ tazobactam
2005	T1	1	100	100	100	100	100	100	100	100
2005	T2	3	33	100	100	100	67	67	67	100
2005	T3	1	100	100	100	100	100	100	100	100
2005	T4	0								
2006	T1	0								
2006	T2	0								
2006	T3	0								
2006	T4	2	100	50	100	100	50	50	50	100
2007	T1	0								
2007	T2	2	50	100	100	100	0	50	50	100
2007	T3	1	100	100	100	100	100	0	100	100
2007	T4	0								
2008	T1	3	0	0	0	0	0	0	33	67
2008	T2	5	80	100	100	100	80	80	100	100
2008	T3	1	100	100	100	100	100	100	100	100
2008	T4	3	67	100	100	100	0	100	0	100
2009	T1	0								
2009	T2	2	100	100	100	100	100	100	100	50
2009	T3	2	50	100	100	100	100	100	100	50
2009	T4	2	50	100	100	100	50	100	50	50
2010	T1	2	100	100	100	100	100	100	100	100
2010	T2	2	0	100	100	100	50	50	50	50
2010	T3	3	0	67	67	100	67	67	67	67
2010	T4	0								

Table S4 (cont). Number of isolates (N) and susceptibility rate (%) of *P. mirabilis*.

Year	Trimester	N	Amoxicillin/ Clavulanic acid	Cefepime	Cefotaxime	Ceftazidime	Ciprofloxacin	Gentamycin	Levofloxacin	Piperacillin/ tazobactam
2011	T1	0								
2011	T2	2	100	100	100	100	50	100	100	100
2011	T3	2	100	100	100	100	50	50	100	100
2011	T4	3	67	100	100	100	100	67	100	67
2012	T1	2	50	100	100	100	100	50	100	50
2012	T2	0								
2012	T3	1	100	100	100	100	100	100	100	100
2012	T4	2	100	50	100	100	100	100	100	100
2013	T1	2	100	100	100	100	50	100	100	100
2013	T2	0								
2013	T3	0								
2013	T4	0								

Table S5. Number of isolates (N) and susceptibility rate (%) of *Serratia spp.*

Year	Trimester	N	Amoxicillin/ clavulanic acid	Cefepime	Cefotaxime	Ceftazidime	Ciprofloxacin	Gentamycin	Levofloxacin	Piperacillin/ tazobactam
1998	Annual	3	0	100	100	100	100	100	ND	100
1999	Annual	6	17	100	83	100	83	83	ND	100
2000	T1	1	0	0	0	0	100	100	100	100
2000	T2	1	100	100	100	100	100	100	ND	100
2000	T3	4	25	75	50	75	100	100	100	75
2000	T4	3	0	100	100	100	33	33	67	33
2001	T1	0								
2001	T2	2	0	100	0	50	100	100	100	100
2001	T3	4	0	75	100	100	100	100	100	100
2001	T4	0								
2002	T1	2	50	0	50	100	100	100	50	100
2002	T2	0								
2002	T3	0								
2002	T4	1	0	0	0	100	100	100	100	100
2003	T1	1	0	0	0	0	0	0	100	100
2003	T2	0								
2003	T3	2	50	100	100	100	100	100	100	100
2003	T4	0								
2004	T1	1	0	100	100	100	100	100	100	100
2004	T2	2	0	50	100	100	100	100	100	50
2004	T3	2	0	50	50	50	50	100	100	50
2004	T4	1	0	100	100	100	100	100	100	100



Table S5 (cont). Number of isolates (N) and susceptibility rate (%) of *Serratia spp.*

Year	Trimester	N	Amoxicillin/ clavulanic acid	Cefepime	Cefotaxime	Ceftazidime	Ciprofloxacin	Gentamycin	Levofloxacin	Piperacillin/ tazobactam
2005	T1	1	0	100	100	100	100	100	100	100
2005	T2	0								
2005	T3	0								
2005	T4	1	100	100	100	100	100	100	100	100
2006	T1	0								
2006	T2	1	100	100	100	100	100	100	100	100
2006	T3	1	0	100	100	100	100	100	100	100
2006	T4	4	0	100	75	100	100	100	100	100
2007	T1	2	0	100	50	50	100	100	100	100
2007	T2	3	0	100	100	100	100	100	100	100
2007	T3	0								
2007	T4	2	0	100	50	100	100	100	100	100
2008	T1	1	100	ND	ND	0	0	0	ND	100
2008	T2	2	0	100	100	100	100	50	100	100
2008	T3	2	0	100	50	50	50	50	100	100
2008	T4	2	0	50	50	50	100	100	100	50
2009	T1	2	0	100	100	100	100	100	100	100
2009	T2	1	0	100	100	100	100	100	100	100
2009	T3	1	0	100	100	100	0	100	0	100
2009	T4	0								
2010	T1	2	0	100	50	100	100	100	100	100
2010	T2	1	0	100	100	100	100	100	100	100
2010	T3	0								
2010	T4	1	0	100	100	100	100	100	100	100

Table S5 (cont). Number of isolates (N) and susceptibility rate (%) of *Serratia spp.*

Year	Trimester	N	Amoxicillin/ clavulanic acid	Cefepime	Cefotaxime	Ceftazidime	Ciprofloxacin	Gentamycin	Levofloxacin	Piperacillin/ tazobactam
2011	T1	1	0	100	0	0	100	0	100	100
2011	T2	0								
2011	T3	2	0	100	100	100	100	100	100	100
2011	T4	3	33	100	33	100	100	100	100	100
2012	T1	2	0	100	100	100	100	50	100	50
2012	T2	2	0	100	100	100	100	100	100	100
2012	T3	1	0	100	100	100	100	0	100	100
2012	T4	2	0	100	50	100	100	100	100	100
2013	T1	0								
2013	T2	1	0	100	100	100	100	100	100	100
2013	T3	1	0	100	100	100	100	100	100	100
2013	T4	2	0	100	100	100	100	100	100	100

Table S6. Number of isolates (N) and susceptibility rate (%) of *Acinetobacter* spp.

<b>Year</b>	<b>Trimester</b>	<b>N</b>	<b>Imipenem</b>
1998	Annual	9	100
1999	Annual	0	
2000	T1	1	100
2000	T2	0	
2000	T3	3	100
2000	T4	1	100
2001	T1	0	
2001	T2	1	100
2001	T3	0	
2001	T4	14	0
2002	T1	5	0
2002	T2	1	100
2002	T3	1	100
2002	T4	1	0
2003	T1	0	
2003	T2	0	
2003	T3	0	
2003	T4	0	
2004	T1	1	100
2004	T2	0	
2004	T3	0	
2004	T4	2	50
2005	T1	0	
2005	T2	0	
2005	T3	0	
2005	T4	0	
2006	T1	0	
2006	T2	0	
2006	T3	0	
2006	T4	0	
2007	T1	1	100
2007	T2	0	
2007	T3	0	
2007	T4	0	
2008	T1	1	0
2008	T2	0	
2008	T3	0	
2008	T4	0	
2009	T1	1	0
2009	T2	0	
2009	T3	0	
2009	T4	0	

Table S6(cont). Number of isolates (N) and susceptibility rate (%) of *Acinetobacter spp.*

<b>Year</b>	<b>Trimester</b>	<b>N</b>	<b>Imipenem</b>
2010	T1	0	
2010	T2	0	
2010	T3	1	100
2010	T4	2	50
2011	T1	0	
2011	T2	1	100
2011	T3	1	100
2011	T4	0	
2012	T1	0	
2012	T2	0	
2012	T3	0	
2012	T4	0	
2013	T1	1	0
2013	T2	0	
2013	T3	0	
2013	T4	0	

Table S7. Number of isolates (N) and susceptibility rate (%) of *P. aeruginosa*.

Year	Trimester	N	Amikacin	Cefepime	Ceftazidime	Ciprofloxacin	Colistin	Imipenem	Levofloxacin	Meropenem	Piperacillin/ tazobactam	Tobramycin
1998	Annual	27	100	70	78	81	ND	93	ND	93	78	93
1999	Annual	47	96	74	81	94	ND	89	ND	85	77	91
2000	T1	7	100	71	71	100	ND	86	ND	86	86	86
2000	T2	5	60	75	80	60	0	80	ND	60	80	80
2000	T3	2	50	0	50	50	0	50	0	0	50	50
2000	T4	7	100	100	100	86	0	100	100	71	100	100
2001	T1	7	100	75	71	100	0	86	100	57	66	86
2001	T2	12	100	92	100	83	ND	75	83	75	92	100
2001	T3	11	100	100	82	91	ND	82	82	73	82	91
2001	T4	15	87	60	60	73	ND	60	80	73	53	87
2002	T1	6	100	67	83	83	ND	83	83	83	83	83
2002	T2	4	100	67	100	75	0	50	100	75	75	100
2002	T3	8	88	75	75	88	ND	63	75	50	88	63
2002	T4	6	83	67	67	67	ND	83	67	83	67	83
2003	T1	8	100	57	63	88	0	75	71	75	75	88
2003	T2	7	100	100	86	86	ND	100	86	100	71	100
2003	T3	3	100	50	67	100	0	100	100	67	67	100
2003	T4	6	100	83	83	83	ND	100	83	100	67	83
2004	T1	6	100	67	83	100	ND	83	100	100	83	100
2004	T2	7	100	86	71	57	ND	71	57	57	57	57
2004	T3	6	100	80	83	67	0	67	60	67	67	83
2004	T4	7	100	80	86	71	0	71	60	57	86	86

Table S7 (cont.). Number of isolates (N) and susceptibility rate (%) of *P. aeruginosa*.

Year	Trimester	N	Amikacin	Cefepime	Ceftazidime	Ciprofloxacin	Colistin	Imipenem	Levofloxacin	Meropenem	Piperacillin/ tazobactam	Tobramycin
2005	T1	5	100	60	80	80	ND	80	80	80	80	80
2005	T2	10	90	88	90	80	0	80	75	50	80	80
2005	T3	5	80	100	100	80	ND	100	80	80	100	60
2005	T4	3	100	100	100	100	ND	100	100	100	100	100
2006	T1	5	100	80	80	80	ND	60	80	80	40	80
2006	T2	6	100	100	100	67	0	83	60	67	83	67
2006	T3	7	100	100	100	43	0	14	33	57	86	57
2006	T4	8	100	50	50	38	ND	38	38	38	38	63
2007	T1	5	100	100	80	60	ND	20	60	80	80	80
2007	T2	4	100	67	100	75	0	25	100	50	75	75
2007	T3	6	67	67	67	33	ND	67	33	67	83	33
2007	T4	10	100	50	40	10	ND	30	20	30	30	40
2008	T1	8	88	75	88	63	ND	50	50	38	88	75
2008	T2	10	100	75	80	40	0	30	38	40	60	50
2008	T3	16	94	67	88	44	0	31	47	31	56	38
2008	T4	9	89	67	89	22	ND	44	22	56	56	56
2009	T1	4	100	100	100	50	ND	50	50	75	75	50
2009	T2	4	100	100	100	50	0	50	67	50	75	50
2009	T3	16	94	81	88	44	82	44	56	38	44	44
2009	T4	11	100	70	64	46	82	55	60	46	64	55
2010	T1	4	100	100	100	75	100	75	75	100	75	100
2010	T2	6	100	83	67	25	83	67	40	67	33	50
2010	T3	10	60	100	70	20	80	50	25	30	70	20
2010	T4	7	86	86	86	57	86	71	57	71	86	43

Table S7 (cont.). Number of isolates (N) and susceptibility rate (%) of *P. aeruginosa*.

Year	Trimester	N	Amikacin	Cefepime	Ceftazidime	Ciprofloxacin	Colistin	Imipenem	Levofloxacin	Meropenem	Piperacillin/ tazobactam	Tobramycin
2011	T1	7	100	57	71	29	100	43	29	43	43	29
2011	T2	8	100	63	63	63	75	63	63	50	63	50
2011	T3	13	92	69	69	64	69	62	77	62	69	67
2011	T4	12	100	83	75	80	83	67	83	67	67	83
2012	T1	4	100	75	50	75	75	50	75	50	25	50
2012	T2	11	100	82	82	50	82	18	55	27	46	27
2012	T3	18	100	83	72	61	78	61	61	56	50	59
2012	T4	9	89	78	67	56	67	44	56	78	56	67
2013	T1	4	75	100	100	25	100	50	25	50	50	25
2013	T2	6	67	67	67	50	50	50	75	50	50	33
2013	T3	1	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
2013	T4	6	100	83	100	67	100	67	67	67	67	67

Table S8. Number of isolates (N) and susceptibility rate (%) of *E. faecalis*.

<b>Year</b>	<b>Trimester</b>	<b>N</b>	<b>High concentration of gentamycin (500 mg/L)</b>	<b>High concentration of streptomycin (1,000 mg/L)</b>	<b>Vancomycin</b>
1998	Annual	14	100	100	100
1999	Annual	24	42	58	96
2000	T1	6	67	67	100
2000	T2	5	60	40	100
2000	T3	8	88	75	100
2000	T4	5	40	60	100
2001	T1	5	60	60	100
2001	T2	8	63	38	100
2001	T3	8	25	13	100
2001	T4	12	50	42	100
2002	T1	8	50	50	100
2002	T2	12	25	58	100
2002	T3	24	25	79	100
2002	T4	13	46	54	100
2003	T1	15	7	73	100
2003	T2	8	13	50	100
2003	T3	15	20	27	100
2003	T4	7	29	14	100
2004	T1	25	4	8	100
2004	T2	11	27	18	91
2004	T3	23	13	9	100
2004	T4	5	60	60	100
2005	T1	14	21	7	100
2005	T2	14	14	21	100
2005	T3	16	13	25	100
2005	T4	20	20	25	100
2006	T1	10	50	80	100
2006	T2	14	14	29	100
2006	T3	24	17	8	100
2006	T4	20	20	20	100
2007	T1	14	36	7	100
2007	T2	24	21	21	100
2007	T3	24	4	0	100
2007	T4	21	14	10	100
2008	T1	25	4	24	100
2008	T2	22	18	23	100
2008	T3	33	9	21	100
2008	T4	25	8	8	100
2009	T1	13	23	23	100
2009	T2	6	17	33	100
2009	T3	18	22	11	100
2009	T4	16	13	6	100



Table S8 (cont). Number of isolates (N) and susceptibility rate (%) of *E. faecalis*.

<b>Year</b>	<b>Trimester</b>	<b>N</b>	<b>High concentration of gentamycin (500 mg/L)</b>	<b>High concentration of streptomycin (1,000 mg/L)</b>	<b>Vancomycin</b>
2010	T1	14	7	7	100
2010	T2	8	38	25	100
2010	T3	11	9	9	100
2010	T4	10	40	60	100
2011	T1	17	6	19	100
2011	T2	12	17	17	100
2011	T3	18	11	17	100
2011	T4	10	20	10	100
2012	T1	21	19	19	100
2012	T2	17	6	18	94
2012	T3	25	32	28	100
2012	T4	10	20	20	100
2013	T1	8	25	63	100
2013	T2	6	67	50	100
2013	T3	5	60	80	100
2013	T4	6	50	33	100

Table S9. Number of isolates (N) and susceptibility rate (%) of *E. faecium*.

Year	Trimester	N	High concentration of gentamycin (500 mg/L)	High concentration of streptomycin (1,000 mg/L)	Vancomycin
1998	ANUAL	1	100	100	100
1999	ANUAL	2	100	50	100
2000	T1	1	0	0	100
2000	T2	0			
2000	T3	0			
2000	T4	0			
2001	T1	1	100	100	100
2001	T2	0			
2001	T3	0			
2001	T4	0			
2002	T1	0			
2002	T2	0			
2002	T3	0			
2002	T4	3	0	100	100
2003	T1	3	0	100	100
2003	T2	6	50	83	100
2003	T3	3	0	100	100
2003	T4	2	50	100	100
2004	T1	1	0	100	100
2004	T2	0			
2004	T3	1	0	0	100
2004	T4	1	100	100	100
2005	T1	1	0	0	100
2005	T2	0			
2005	T3	6	17	67	100
2005	T4	1	100	0	100
2006	T1	4	25	25	100
2006	T2	1	100	100	100
2006	T3	1	0	0	100
2006	T4	1	100	100	100
2007	T1	3	67	33	100
2007	T2	4	75	25	100
2007	T3	3	67	33	100
2007	T4	4	100	50	100
2008	T1	11	36	55	100
2008	T2	5	20	60	100
2008	T3	3	33	33	100
2008	T4	1	100	100	100
2009	T1	2	50	100	100
2009	T2	0			
2009	T3	0			
2009	T4	0			

Table S9 (cont). Number of isolates (N) and susceptibility rate (%) of *E. faecium*.

<b>Year</b>	<b>Trimester</b>	<b>N</b>	<b>High concentration of gentamycin (500 mg/L)</b>	<b>High concentration of streptomycin (1,000 mg/L)</b>	<b>Vancomycin</b>
2010	T1	1	100	0	100
2010	T2	0			
2010	T3	3	33	67	100
2010	T4	10	40	40	90
2011	T1	13	23	8	100
2011	T2	7	14	0	100
2011	T3	3	33	33	100
2011	T4	4	75	50	100
2012	T1	7	43	43	100
2012	T2	12	50	50	100
2012	T3	5	25	25	100
2012	T4	11	46	27	91
2013	T1	1	100	0	100
2013	T2	0			
2013	T3	4	25	25	100
2013	T4	3	33	67	100

Table S10. Number of isolates (N) and susceptibility rate (%) of *S. aureus*.

<b>Year</b>	<b>Trimester</b>	<b>N</b>	<b>Cloxacillin</b>	<b>Vancomycin</b>
1998	Annual	13	92	100
1999	Annual	30	83	100
2000	T1	11	82	100
2000	T2	17	35	100
2000	T3	9	67	89
2000	T4	5	60	100
2001	T1	8	88	100
2001	T2	9	100	100
2001	T3	6	83	100
2001	T4	13	92	100
2002	T1	10	90	100
2002	T2	9	100	100
2002	T3	6	83	100
2002	T4	9	89	100
2003	T1	6	83	100
2003	T2	4	100	100
2003	T3	8	88	100
2003	T4	3	100	100
2004	T1	10	100	90
2004	T2	6	83	100
2004	T3	9	67	100
2004	T4	3	100	100
2005	T1	7	86	100
2005	T2	7	86	100
2005	T3	8	88	100
2005	T4	7	100	100
2006	T1	7	100	100
2006	T2	6	100	100
2006	T3	5	100	100
2006	T4	7	57	100
2007	T1	13	92	100
2007	T2	7	100	100
2007	T3	7	86	100
2007	T4	5	80	100
2008	T1	5	100	100
2008	T2	3	100	100
2008	T3	7	100	100
2008	T4	6	100	100
2009	T1	7	100	100
2009	T2	3	67	100
2009	T3	12	83	100
2009	T4	14	100	100

Table S10 (cont). Number of isolates (N) and susceptibility rate (%) of *S. aureus*.

<b>Year</b>	<b>Trimester</b>	<b>N</b>	<b>Cloxacillin</b>	<b>Vancomycin</b>
2010	T1	6	66	100
2010	T2	4	100	100
2010	T3	9	67	100
2010	T4	10	80	100
2011	T1	8	61	100
2011	T2	7	43	100
2011	T3	4	100	100
2011	T4	9	89	100
2012	T1	7	86	100
2012	T2	6	67	83
2012	T3	5	60	100
2012	T4	6	83	100
2013	T1	3	100	100
2013	T2	3	100	100
2013	T3	2	100	100
2013	T4	6	67	100

Table S11. Number of isolates (N) and susceptibility rate (%) of Coagulase-negative Staphylococci (CoNS).

<b>Year</b>	<b>Trimester</b>	<b>N</b>	<b>Cloxacillin</b>	<b>Vancomycin</b>
1998	Annual	31	45	100
1999	Annual	88	45	100
2000	T1	17	12	100
2000	T2	13	15	100
2000	T3	15	0	93
2000	T4	15	27	100
2001	T1	16	19	100
2001	T2	13	31	100
2001	T3	11	55	100
2001	T4	14	50	100
2002	T1	12	83	100
2002	T2	10	90	100
2002	T3	15	47	100
2002	T4	11	55	100
2003	T1	8	100	100
2003	T2	4	100	100
2003	T3	11	27	100
2003	T4	13	54	100
2004	T1	13	69	100
2004	T2	11	27	100
2004	T3	12	17	100
2004	T4	13	23	100
2005	T1	12	42	100
2005	T2	7	14	100
2005	T3	13	15	100
2005	T4	13	62	100
2006	T1	9	33	100
2006	T2	12	42	100
2006	T3	11	9	100
2006	T4	10	20	100
2007	T1	10	30	100
2007	T2	13	23	100
2007	T3	12	17	100
2007	T4	13	15	100
2008	T1	21	19	100
2008	T2	17	24	100
2008	T3	15	33	100
2008	T4	15	40	100
2009	T1	8	38	100
2009	T2	5	0	100
2009	T3	6	50	100
2009	T4	9	11	100

Table S11 (cont). Number of isolates (N) and susceptibility rate (%) of Coagulase-negative Staphylococci (CoNS).

<b>Year</b>	<b>Trimester</b>	<b>N</b>	<b>Cloxacillin</b>	<b>Vancomycin</b>
2010	T1	10	0	100
2010	T2	9	11	100
2010	T3	9	33	100
2010	T4	18	6	100
2011	T1	15	20	100
2011	T2	6	17	100
2011	T3	5	40	100
2011	T4	14	29	100
2012	T1	9	33	89
2012	T2	10	30	100
2012	T3	7	14	86
2012	T4	15	20	100
2013	T1	6	17	100
2013	T2	2	0	100
2013	T3	11	18	100
2013	T4	0		

Table S12. Trends in the resistance acquisition rate before and after the implantation of the SDD.

	Pre-DDS period			Post-DDS period		
	p value	Correlation coefficient (r)	Trend	p value	Correlation coefficient (r)	Trend
<b>Gram-negative organisms</b>						
<b>Enterobacterales</b>						
<i>Enterobacter</i> spp.	0.417	0.478	-	0.871	-0.047	-
Imipenem	0.111	0.775	-	0.398	-0.270	-
<i>Escherichia coli</i>	0.178	0.711	-	0.372	0.299	-
Amoxicillin/clavulanic acid						
Ceftazidime	0.252	0.656	-	0.086	0.571	-
Cefepime	0.262	0.622	-	0.090	0.557	-
Cefotaxime	0.175	0.702	-	0.116	0.513	-
Ciprofloxacin	0.910	0.078	-	0.071	0.560	-
Gentamycin	0.907	-0.081	-	0.071	0.567	-
Levofloxacin	0.690	-0.024	-	0.357	0.305	-
Piperacillin/tazobactam	0.175	0.724	-	0.739	-0.108	-
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0.332	0.568	-	0.231	-0.388	-
Cefotaxime						
Ceftazidime	0.604	0.284	-	0.601	-0.175	-
<i>Proteus mirabilis</i>	0.495	0.438	-	0.799	-0.079	-
Amoxicillin/clavulanic acid						
Cefepime	*	*	-	0.712	0.119	-
Cefotaxime	*	*	-	0.714	0.069	-
Ceftazidime	0.474	0.354	-	0.692	-0.037	-
Ciprofloxacin	0.158	-0.707	-	0.810	-0.021	-
Gentamycin	0.604	0.247	-	0.759	-0.0002	-
Levofloxacin	*	*	-	0.538	-0.216	-
Piperacillin/tazobactam	0.474	0.353	-	0.229	0.390	-
<i>Serratia</i> spp.	0.081	0.833	-	0.052	-0.595	-
Cefepime						
Cefotaxime	0.193	0.695	-	0.747	-0.061	-
Ceftazidime	0.767	0.171	-	0.343	-0.301	-



Table S12 (cont). Trends in the resistance acquisition rate before and after the implantation of the SDD.

	Pre-DDS			Post-DDS period		
	p value	Correlation coefficient (r)	Trend	p value	Correlation coefficient (r)	Trend
Ciprofloxacin	0.799	-0.047	-	0.191	-0.411	-
Gentamycin	0.799	-0.047	-	0.759	0.117	-
Levofloxacin	0.896	0.071	-	*	*	-
Piperacillin/tazobactam	0.769	0.000	-	0.497	-0.234	-
<b>Non-fermenters</b>						
<i>Acinetobacter</i> spp.	0.229	0.659	-	0.578	0.173	-
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0.188	0.707	-	0.162	0.447	-
Tobramycin	<b>0.002</b>	<b>0.982</b>	increasing	0.054	0.594	-
Cefepime	<b>0.018</b>	<b>0.950</b>	increasing	0.683	-0.141	-
Ceftazidime	0.131	0.765	-	0.691	0.134	-
Ciprofloxacin	0.055	0.871	-	0.219	0.404	-
Levofloxacin	0.193	0.700	-	0.527	0.216	-
Imipenem	0.074	0.839	-	0.271	0.366	-
Meropenem	0.095	0.816	-	0.287	0.353	-
Colistin	0.503	0.396	-	0.113	-0.507	-
Piperacillin/tazobactam	0.223	0.661	-	0.226	0.396	-
<b>Gram-positive organisms</b>						
<i>Enterococcus faecalis</i>	<b>0.031</b>	<b>0.912</b>	increasing	0.082	-0.546	-
High concentration of gentamycin (500 mg/L)	<b>0.005</b>	<b>0.975</b>	increasing	0.177	-0.438	-
High concentration of streptomycin (1,000 mg/L)	*	*	-	0.497	-0.079	-
Vancomycin	0.179	0.728	-	0.464	0.248	-
<i>Enterococcus faecium</i>	0.651	-0.094	-	0.064	0.579	-
High concentration of gentamycin (500 mg/L)	*	*	-	0.117	0.449	-
High concentration of streptomycin (1,000 mg/L)						
Vancomycin						

Table S12 (cont). Trends in the resistance acquisition rate before and after the implantation of the SDD.

	Pre-DDS			Post-DDS period		
	p value	Correlation coefficient (r)	Trend	p value	Correlation coefficient (r)	Trend
<i>Staphylococcus aureus</i>	0.807	0.150	-	0.428	0.262	-
	*	*	-	0.497	-0.058	-
CoNS	0.561	0.354	-	0.332	-0.324	-
	*	*	-	0.229	0.400	-

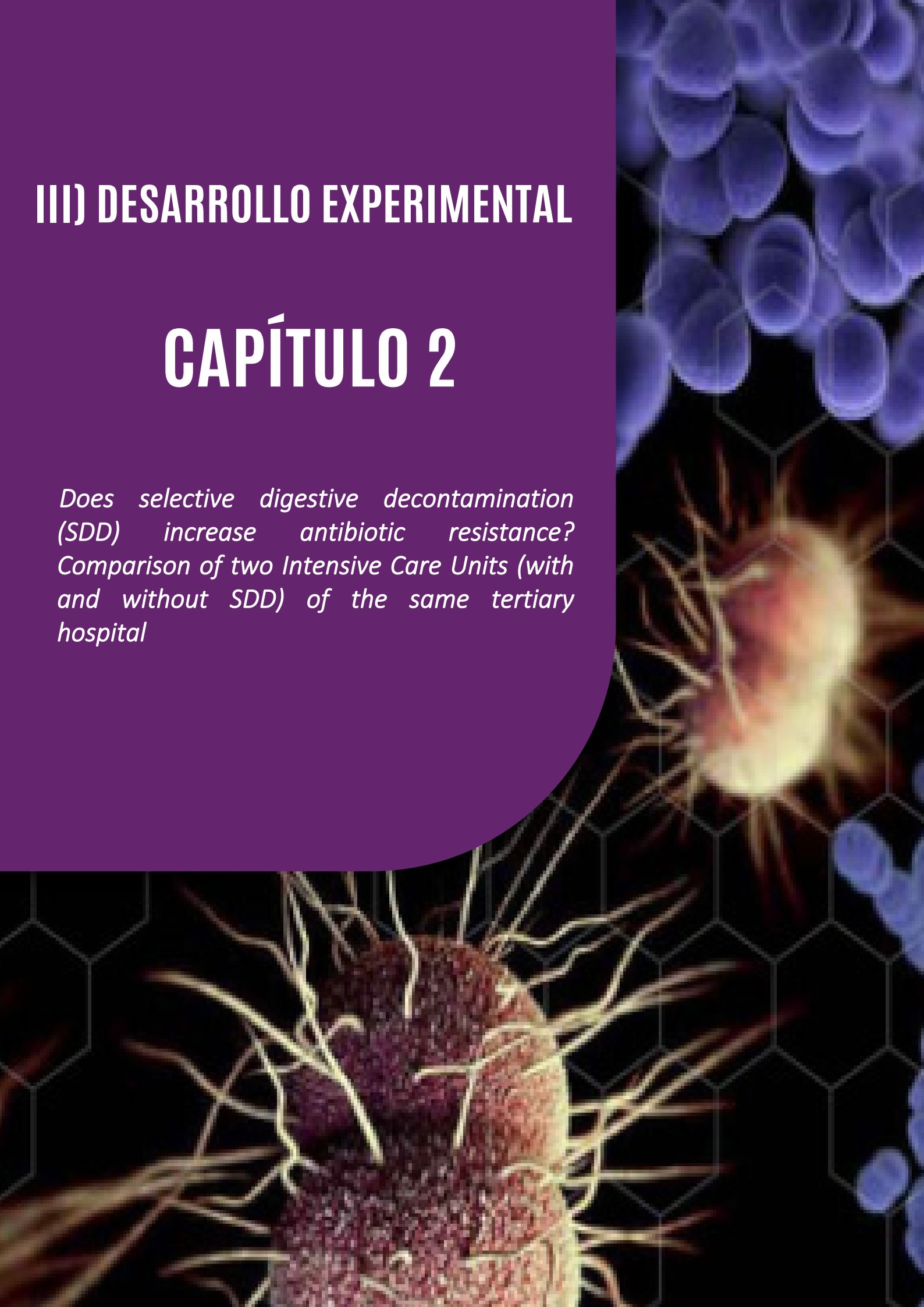
\*: Resistance rate was always 0. In bold,  $p < 0.05$  and  $r \geq 0.7$



### III) DESARROLLO EXPERIMENTAL

## CAPÍTULO 2

*Does selective digestive decontamination (SDD) increase antibiotic resistance? Comparison of two Intensive Care Units (with and without SDD) of the same tertiary hospital*





**Objectives:** The aim of this study was to detect differences in the antimicrobial resistance pattern and its relationship with the antibiotic consumption in two Intensive Care Units (ICU) of a tertiary hospital, one with selective digestive decontamination (SDD-ICU) and the other without SDD (no SDD-ICU).

**Methods:** The study was carried out in the two ICUs of the University Hospital of Alava, an 800 bed tertiary teaching facility. In one of the ICUs (SDD-ICU), SDD was implemented in 2002. In both ICUs, from 2014 to 2018 we analysed the number of isolates, and the bacterial resistance trends in 45 antimicrobial-microorganism combinations. Additionally, quarterly antimicrobial consumption, expressed as DDD/100 patients-days, was estimated in both ICUs. Resistance rates were also compared with those reported in ENVIN-HELICS Spanish national registry.

**Results:** Linezolid and meropenem were highly prescribed to critically ill patients in both ICUs. The differences in some antibiotic consumption (piperacillin/tazobactam and levofloxacin higher in the ICU without SDD, and cephalosporins higher in the ICU with SDD) were related to the kind of patient admitted to every ICU, gastrointestinal surgery patients in the no SDD-ICU, and trauma and neurosurgical patients in the SDD-ICU. A significant reduction in the resistance rate of *E. coli* to amoxicillin/clavulanic acid in the SDD-ICU not found in the no SDD-ICU could be related to the significant reduction of the piperacillin/tazobactam consumption. In the period of study, there were a significant increase of the resistance of *K. pneumoniae* to cefotaxime and ceftazidime in the no SDD-ICU, which could be explain at least in part, by the higher use of fluoroquinolones (ciprofloxacin and levofloxacin), since it is known that the consumption of these antibiotics is associated with the development of extended-spectrum-beta-lactamases (ESBL). In both ICUs, we found a significant increase of the resistance of *E. faecalis* and *E. faecium* to daptomycin. We also detected a significant increase of resistance of *Staphylococcus coagulase negative* (CoNS) to linezolid in the no SDD-ICU. Overall, in the SDD-ICU, the level of resistance was lower or of the same order than that in the ICU without SDD and that reported in the Spanish national registry.

**Conclusions:** Our results dismiss the SDD as a factor related to antimicrobial resistance increase in our UCI. Moreover, a significant reduction of total antibiotic consumption in the ICU with SDD was confirmed. Patient type better than SDD seems to condition the antimicrobial resistance profile in our ICUs.



## 1. INTRODUCTION

Selective decontamination of the digestive tract (SDD), proposed more than 30 years ago, is a measure to prevent infection in intensive care unit (ICU) patients<sup>1</sup>. It consists on the application of an oropharyngeal past and enteral suspension containing an aminoglycoside, usually gentamycin/tobramycin, colistin, and an antifungal as well as an intravenous antibiotic, administered during the first 4 days of ICU admission (usually a second-generation cephalosporin)<sup>2</sup>. The aim of SDD is to eradicate colonization with aerobic Gram-negative bacteria, *Staphylococcus aureus* and yeasts, while leaving the anaerobic flora intact (and thereby improve patient outcomes)<sup>3</sup>. Patients with an expected ICU stay of at least two or three days, and receiving mechanical ventilation are the targeted population, and immediately upon ICU admission the preferred moment to start the SDD protocol<sup>4,5</sup>. This intervention has been extensively studied and has been proven to be effective in infection prevention and mortality reduction, particularly in settings with a low prevalence of multidrug-resistant bacteria<sup>6,7</sup>.

In spite of the benefits of SDD, its application is still a matter of debate, mainly due to concerns that it may promote the development of antimicrobial-resistant pathogens<sup>8,9,10</sup>. Most studies

---

<sup>1</sup> Wittekamp BHJ, Oostdijk EAN, Cuthbertson BH, et al. Selective decontamination of the digestive tract (SDD) in critically ill patients: a narrative review. *Intensive Care Med.* 2020 Feb;46(2):343-349.

<sup>2</sup> Sánchez-Ramírez C, Hípola-Escalada S, Cabrera-Santana M, et al. Long-term use of selective digestive decontamination in an ICU highly endemic for bacterial resistance. *Crit Care.* 2018 May 30;22(1):141.

<sup>3</sup> van Hout D, Plantinga NL, Buijning-Verhagen PC, et al. Cost-effectiveness of selective digestive decontamination (SDD) versus selective oropharyngeal decontamination (SOD) in intensive care units with low levels of antimicrobial resistance: an individual patient data meta-analysis. *BMJ Open.* 2019 Sep 6;9(9):e028876.

<sup>4</sup> de Smet AM, Kluytmans JA, Cooper BS, et al. Decontamination of the digestive tract and oropharynx in ICU patients. *N Engl J Med.* 2009 Jan 1;360(1):20-31.

<sup>5</sup> Wittekamp BH, Plantinga NL, Cooper BS, et al. Decontamination Strategies and Bloodstream Infections With Antibiotic-Resistant Microorganisms in Ventilated Patients: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2018 Nov 27;320(20):2087-2098.

<sup>6</sup> Oostdijk EAN, 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 Oct 8;312(14):1429-1437.

<sup>7</sup> Minozzi S, Pifferi S, Brazzi L, et al. Topical antibiotic prophylaxis to reduce respiratory tract infections and mortality in adults receiving mechanical ventilation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021 Jan 22;1(1):CD000022.

<sup>8</sup> Halaby T, Al Naiemi N, Kluytmans J, et al. Emergence of colistin resistance in Enterobacteriaceae after the introduction of selective digestive tract decontamination in an intensive care unit. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013 Jul;57(7):3224-9.

<sup>9</sup> 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 Jan;51(1):369-72.

<sup>10</sup> Buitinck SH, Jansen R, Bosman RJ, et al. Eradication of Resistant and Susceptible Aerobic Gram-Negative Bacteria From the Digestive Tract in Critically Ill Patients; an Observational Cohort Study. *Front Microbiol.* 2022 Feb 3;12:779805.



showing lack of evidence that SDD does not increase antibiotic resistance have been carried out in settings with low prevalence of antibiotic resistance and studies in ICUs with moderate to high level of resistance are scarce<sup>1</sup>. There is considerable heterogeneity across studies in terms of study populations, clinical settings, definitions of decolonization, length of follow-up and decontamination regimens applied<sup>11</sup>, and therefore, the effect of SDD on ICU-level antimicrobial resistance rates must be better studied. Large multinational, non-crossover, cluster randomized trial design, which would examine individual-level, and, even more importantly, ICU-level, changes in antimicrobial resistance rates over an extended period in recipients of SDD and controls in separate ICUs have been recommended<sup>12</sup>.

In a previous study carried out by our group, we did not detect relevant differences in the overall susceptibility rate before and after the implantation of an SDD protocol in an ICU of a tertiary hospital of the north of Spain, a geographical area with moderate to high rate of antibiotic resistance<sup>13</sup>. In the present investigation, our aim was to detect differences in the antimicrobial resistance pattern and its relationship with the antibiotic consumption between the two separate ICUs of the hospital, one with SDD (implanted in 2002) and other without SDD.

## 2. METHODS

The study was carried out in the two ICUs of the University Hospital of Alava (Vitoria-Gasteiz, Spain), an 800 beds tertiary care teaching facility. In one of the ICU (SDD-ICU), SDD was implemented in 2002. This is a 13 bed ICU care for surgical, neurosurgical and medical patients. The ICU without SDD (no SDD-ICU) has 18 beds and admits surgical, cardiological and medical patients. In the SDD-ICU, SDD was administered to patients expected to require mechanical ventilation for more than 48 h. A 2% mixture gentamycin (replaced by tobramycin in 2017), colistin and amphotericin B was applied on the buccal mucosa, and a suspension of the same drugs (respective doses of 80, 100 and 500 mg) was provided in the gastrointestinal tract at 6-h intervals. For the first 3 days, systemic ceftriaxone (2 g IV a day) was provided to all SDD patients.

---

<sup>11</sup> Plantinga NL, Wittekamp BHJ, Brun-Buisson C, et al, R-GNOSIS ICU study group. The effects of topical antibiotics on eradication and acquisition of third-generation cephalosporin and carbapenem-resistant Gram-negative bacteria in ICU patients; a post hoc analysis from a multicentre cluster-randomized trial. *Clin Microbiol Infect.* 2020 Apr;26(4):485-491.

<sup>12</sup> Daneman N, Sarwar S, Fowler RA, et al. Effect of selective decontamination on antimicrobial resistance in intensive care units: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2013;13: 328-41.

The SDD tract started on the day of tracheal intubation and continued until the patients were weaned from mechanical ventilation.

### **2.1- Bacterial isolates and antimicrobial resistance**

From 2014 to 2018, we analyzed the number of isolates, resistance rates and bacterial resistance trends in 45 antimicrobial-organism combinations in both ICUs. For enterococci, we also tested the high-level aminoglycoside resistance (isolates with gentamycin MIC $\geq$ 500 mg/L or streptomycin MIC $\geq$ 1000 mg/L) since it suppresses the synergic effect with cell wall synthesis inhibitors, which compromises the treatment in case of enterococcal endocarditis and meningitis. For resistance calculation, we included the specimens from all patients admitted to the ICU (first isolate only). The susceptibility data were re-interpreted using interpretive criteria current at the time of analysis and based on the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)<sup>14</sup>. We included isolates taken for clinical or surveillance purposes and only the first isolate per patient. The laboratory data from the Microbiology department were managed with Whonet<sup>15</sup>, a Windows-based database software package for the management of microbiology laboratory data and the analysis of antimicrobial susceptibility test results. It is a free software developed by the WHO Collaborating Centre for Surveillance of Antimicrobial Resistance for laboratory-based surveillance of infectious diseases and antimicrobial resistance.

We also obtained data of antimicrobial resistance from the ENVIN-HELICS national registry<sup>16</sup> (Spanish Surveillance Study of Nosocomial Infection in the ICU, which includes data from all patients admitted to the participating ICUs for more than 24 h). For this work, data from the 2018 report were used (corresponding to resistance data of 2017), which includes a total of 27.514 patients and 219 ICUs. Less than 5% of these ICUs have implanted the SDD; therefore, these data were used as control, that is, reference resistance values in absence SDD.

---

<sup>13</sup> Lloréns-Villar Y, Tusell F, Canut A, et al. Antibiotic susceptibility trend before and after long-term use of selective digestive decontamination: a 16 year ecological study. *J Antimicrob Chemother.* 2019 Aug 1;74(8):2289-2294.

<sup>14</sup> Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 28th ed. CLSI Supplement M100. Wayne, PA, USA, 2018.

<sup>15</sup> WHONET 5.6. Available from <http://www.whonet.org/> (Last accessed 11 April 2022).

<sup>16</sup> ENVIN-HELICS. Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC). Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas. Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial en UCI. Report of 2018. Available from <https://hws.vhebron.net/envin-helics/Help/Informe%20ENVIN-UCI%202018.pdf> (Last Accessed 11 April 2022).

## 2.2- Antibiotic use

From 2014 to 2018, quarterly quantities of the antimicrobial drugs consumed in each ICU were obtained from the pharmacy stock order computerize database. Similarly, numbers of occupied bed-days (OBD) per quarter were obtained from the hospital's admission department.

Antibacterial consumption, expressed as DDDs/100 patient-days, was calculated quarterly in each ICU, according to the 2020 version of the ATC/DDD classification<sup>17</sup>. Prophylactic and therapeutic medication were not distinguished.

## 2.3- Statistical analysis

Trends in the rate of resistance and in the antimicrobial consumption were analyzed with linear correlation. A p value of <0.05 was considered statistically significant. Statistical analyses were performed with the IBM® SPSS® software, (Statistics for Windows, Version 27).

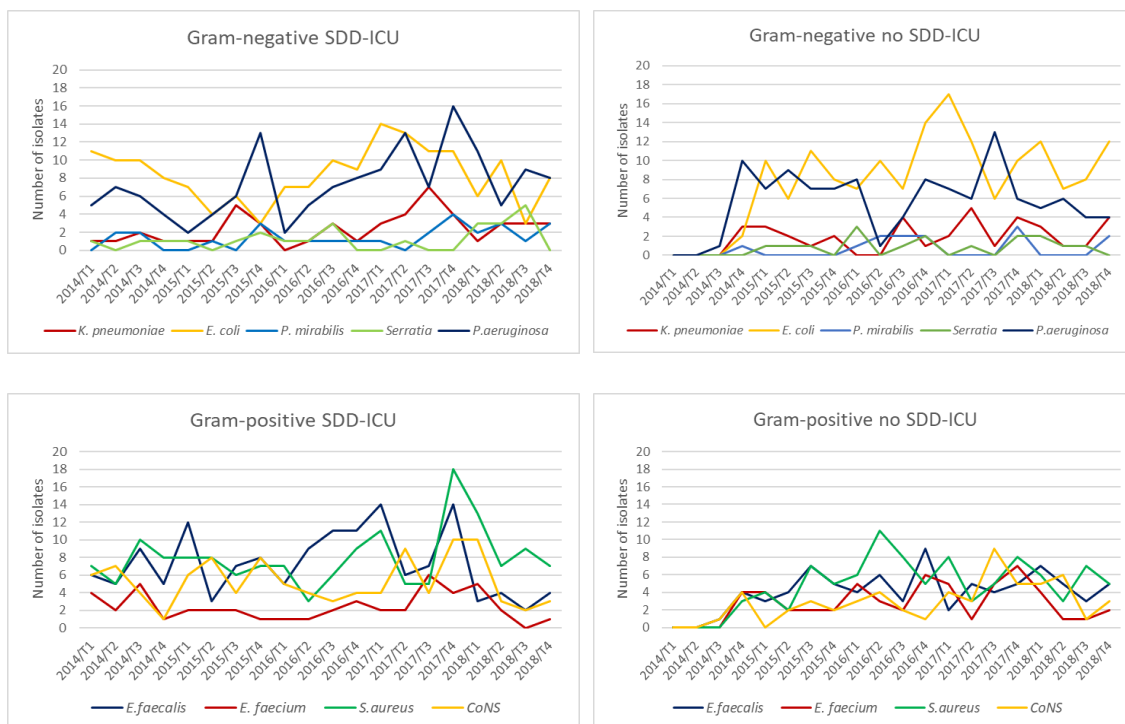
This study met the exemption criteria of the ethics committee of clinical research because the data analyzed were collected in the routine practice and did not allow the identification of patients.

## 3. RESULTS

Figure 1 features the evolution of the number of Gram-positive and Gram-negative isolates in the two ICUs, SDD-ICU and no SDD-ICU, from 2014 to 2018. The more frequent Gram-negative microorganisms were *P. aeruginosa* and *E. coli*, and no relevant differences were found between the two UCIs. Overall, the number of Gram-positive isolates were higher in the SDD-ICU than in the no SDD-ICU.

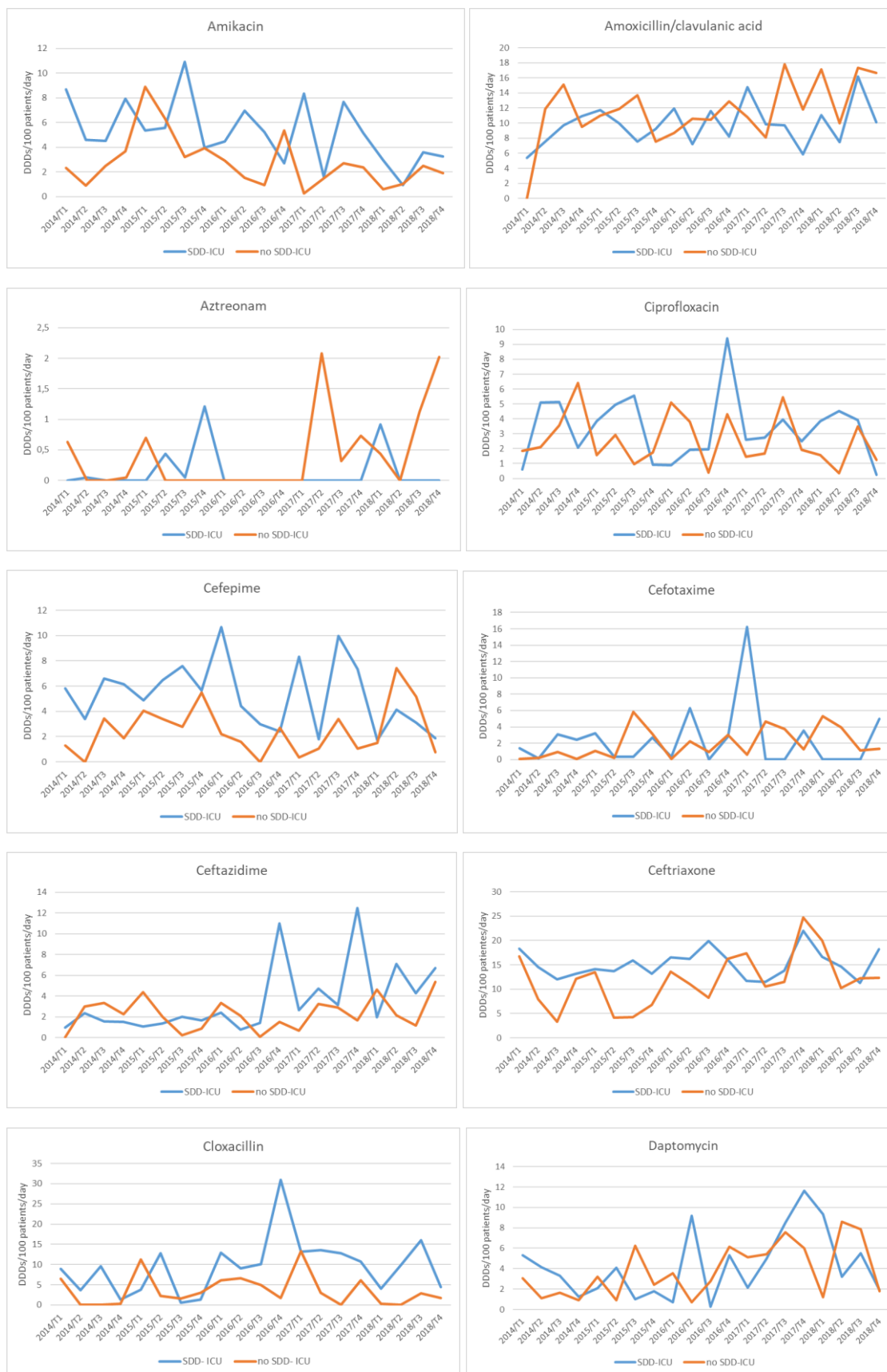
---

<sup>17</sup> WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, [https://www.whocc.no/ddd/definition\\_and\\_general\\_considera/](https://www.whocc.no/ddd/definition_and_general_considera/), accessed February 24, 2020.

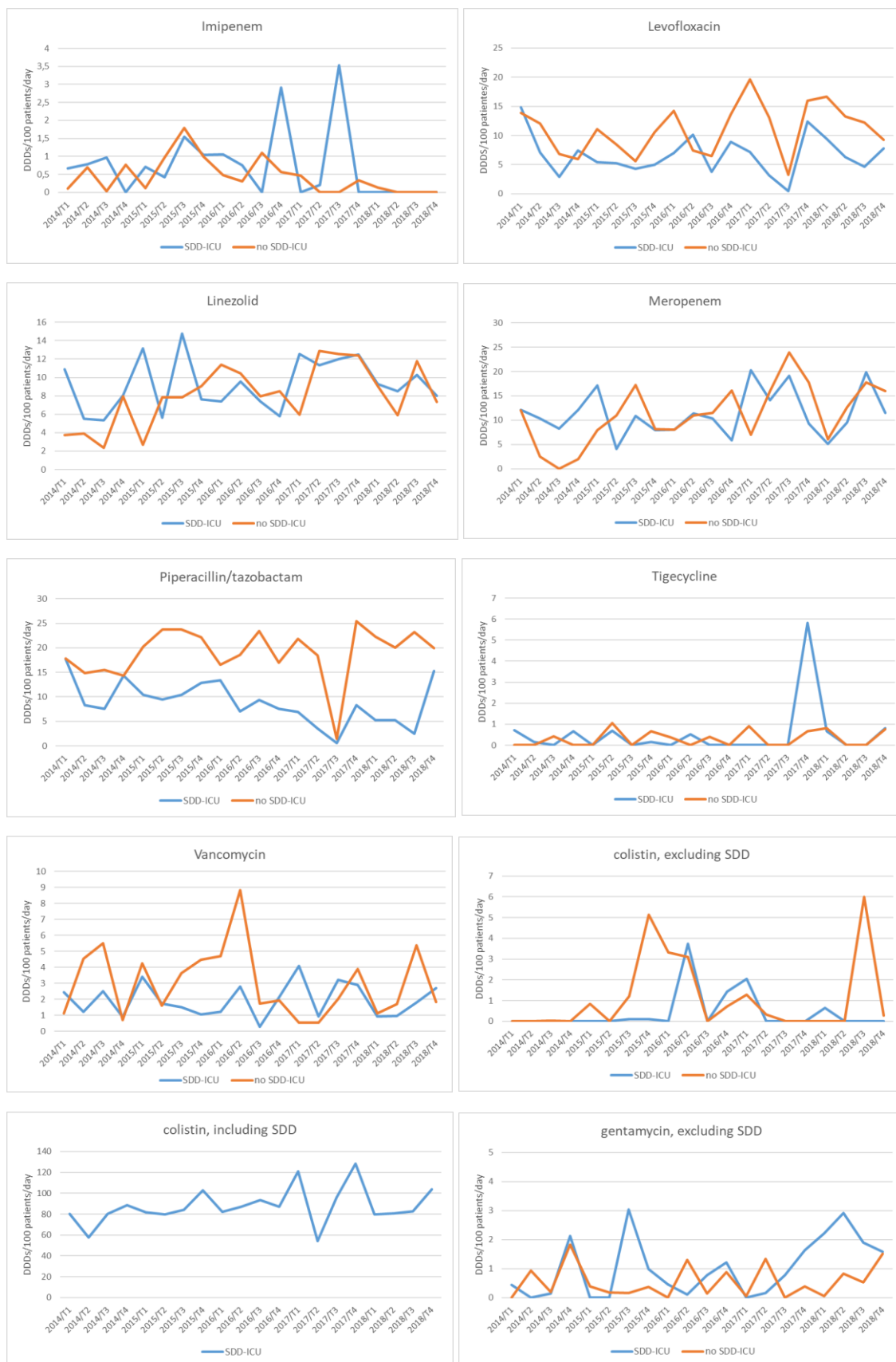


**Figure 1.** Number of Gram-negative and Gram-positive isolates in the two ICUs of the HUA from 2014 to 2018.

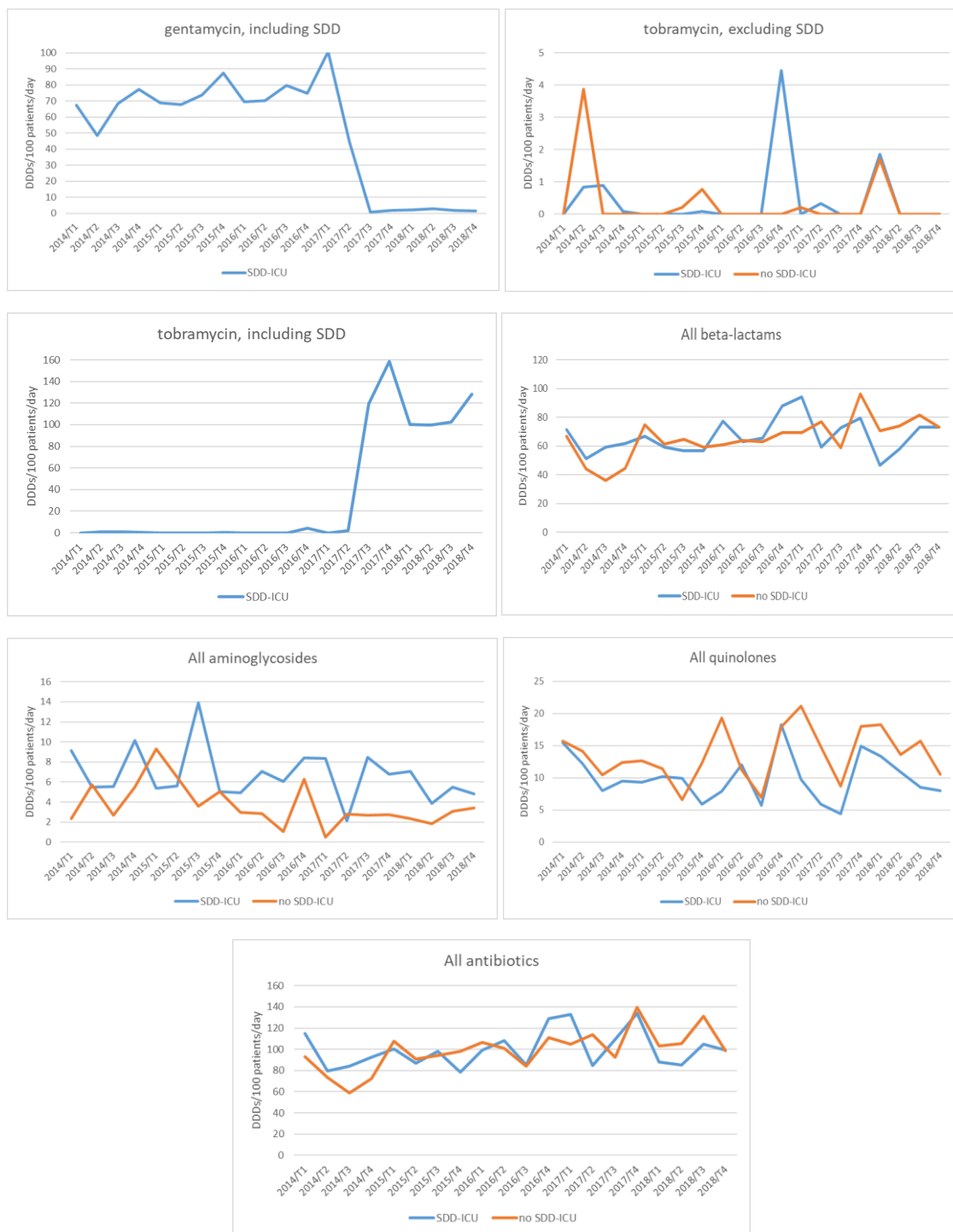
Figure 2 features the consumption (expressed as DDD/100 patients-day) of individual antimicrobials and also all beta-lactams, all aminoglycosides, all quinolones, and all antibiotics used in the two ICUs from 2014 to 2018. Since gentamycin, tobramycin and colistin are used in the SDD protocol, their consumption was much higher in SDD-ICU than in no SDD-ICU. In the second trimester of 2017, gentamycin was replaced by tobramycin, and this change is reflected in the consumption plots of these two antibiotics. Apart from gentamycin, tobramycin and colistin, the highest difference between the two ICUs were detected for cefepime (higher in SDD-ICU), piperacillin/tazobactam (higher in no SDD-ICU), levofloxacin (higher in no SDD-ICU), all aminoglycosides (higher in SDD-ICU), and all quinolones (higher in no SDD-ICU). Apart from gentamycin, tobramycin and colistin, used in the SDD protocol, the overall consumption was similar in the two ICUs.



**Figure 2-** Quarterly consumption of the antimicrobials used in the ICUs of the HUA (SDD-ICU and no SDD-ICU). In all antibiotics, we included all those used in the ICU except the gentamycin, tobramycin and colistin used in the SDD protocol.



**Figure 2 (cont)-** Quarterly consumption of the antimicrobials used in the ICUs of the HUA (SDD-ICU and no SDD-ICU). In all antibiotics, we included all those used in the ICU except the gentamycin, tobramycin and colistin used in the SDD protocol.



**Figure 2 (cont)**- Quarterly consumption of the antimicrobials used in the ICUs of the HUA (SDD-ICU and no SDD-ICU). In all antibiotics, we included all those used in the ICU except the gentamycin, tobramycin and colistin used in the SDD protocol.

Table 1 shows the antimicrobial consumption expressed as percent of total antibiotics used in every ICU. In SDD-ICU, apart from the antibiotics used in the SDD protocol, the highest consumption was for ceftriaxone (15.2%), followed by meropenem (11.39%), amoxicillin/clavulanate (9.8%), cloxacillin (9.5%), linezolid (9.3%), and piperacillin/tazobactam. The most antimicrobial used in no SDD-ICU was piperacillin/tazobactam (19.2%) followed by amoxicillin/clavulanate (12.4%), ceftriaxone (11.9%), meropenem (11.3%) levofloxacin (11.1%). The higher differences in the consumption rate between SDD-ICU and no SDD-ICU were found for cloxacillin (9.5 vs 3.6%), piperacillin/tazobactam (8.8 vs 19.2%), and levofloxacin (6.7 vs 11.1%).

**Table 1.** Consumption rate (%) of antimicrobials in the two ICUs from 2014 to 2018.

<b>SDD-ICU*</b>		<b>NO SDD-ICU</b>	
<b>ANTIBIOTIC</b>	<b>(%)</b>	<b>ANTIBIOTIC</b>	<b>(%)</b>
Cloxacillin	9.51	Cloxacillin	3.62
Amoxicillin/clavulanic acid	9.82	Amoxicillin/clavulanic acid	12.43
Cefotaxime	2.40	Cefotaxime	2.00
Ceftazidime	3.57	Ceftazidime	2.26
Cefepime	5.28	Cefepime	2.50
Ceftriaxone	15.21	Ceftriaxone	11.94
Piperacillin/tazobactam	8.81	Piperacillin/tazobactam	19.20
Aztreonam	0.13	Aztreonam	0.41
Imipenem	0.73	Imipenem	0.44
Meropenem	11.39	Meropenem	11.34
<b>Beta-lactams</b>	<b>66.85</b>	<b>Beta-lactams</b>	<b>66.14</b>
Amikacin	5.24	Amikacin	2.79
Gentamycin	1.02	Gentamycin	0.56
Tobramycin	0.43	Tobramycin	0.34
<b>Aminoglycosides</b>	<b>6.69</b>	<b>Aminoglycosides</b>	<b>3.69</b>
Ciprofloxacin	3.34	Ciprofloxacin	2.62
Levofloxacin	6.68	Levofloxacin	11.08
<b>Quinolones</b>	<b>10.02</b>	<b>Quinolones</b>	<b>13.70</b>
Colistin	0.40	Colistin	1.12
Vancomycin	1.93	Vancomycin	3.03
Daptomycin	4.29	Daptomycin	3.85
Linezolid	9.30	Linezolid	8.15
Tigecycline	0.51	Tigecycline	0.31
<b>TOTAL</b>	<b>100</b>	<b>TOTAL</b>	<b>100</b>

\*. The antibiotics used in the SDD protocol were not included.



Table 2 shows the antimicrobial consumption trends from 2014 to 2018 detected in the two ICUs. In SDD-ICU, the consumption of amikacin, gentamycin and piperacillin/tazobactam significantly decreased, whereas the consumption of ceftazidime, tobramycin, all aminoglycosides and all antimicrobials significantly increased. In no SDD-ICU, the use of aztreonam, daptomycin, linezolid, meropenem, all beta-lactams, and all antimicrobials significantly increased.

**Table 2.** Antimicrobial consumption trends in both ICUs (SDD-ICU and no SDD-ICU) from 2014 to 2018.

Antimicrobial agent	SDD-ICU		NO SDD-ICU	
	p value	Correlation coefficient (r)	p value	Correlation coefficient (r)
Amikacin	<b>0.034</b>	<b>-0.476</b>		
Aztreonam			<b>0.038</b>	<b>0.465</b>
Ceftazidime	<b>0.009</b>	<b>0.566</b>		
Daptomycin			<b>0.017</b>	<b>0.527</b>
Gentamycin SDD	<b>&lt;0.001</b>	<b>-0.700</b>	-	-
Linezolid			<b>0.007</b>	<b>0.583</b>
Meropenem			<b>0.015</b>	<b>0.533</b>
Piperacillin/tazobactam	<b>0.025</b>	<b>-0.500</b>		
Tobramycin SDD	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.771</b>	-	-
All beta-lactams			<b>0.001</b>	<b>0.663</b>
All aminoglycosides SDD	<b>0.002</b>	<b>0.651</b>	-	-
All antimicrobials			<b>0.002</b>	<b>0.648</b>
All antimicrobials SDD	<b>0.016</b>	<b>0.529</b>	-	-

Tables 3 and 4 show the number of isolates and the resistance trends from 2014 to 2018 in the SDD-ICU and no SDD-ICU, respectively. In SDD-ICU, there was a significant decrease in the resistance of *E. coli* to amoxicillin/clavulanic acid, *E. faecalis* to high concentration of gentamycin and high concentration of streptomycin, and a significant increase of the resistance of *E. faecalis* and *E. faecium* to daptomycin. In no SDD-ICU, a significant increase of the resistance of *E. coli* to levofloxacin, *K. pneumoniae* to ceftazidime and cefotaxime, *P. aeruginosa* to meropenem, *E. faecalis* and *E. faecium* to daptomycin, and CoNS to linezolid.

Resistance data are provided in the supplementary material (Tables S1 to S18).

**Table 3.** Resistance trends of isolates of the SDD-ICU.

Microorganism	Antimicrobial agent	p value	Correlation coefficient	N isolates
<b>Gram-negative organisms</b>				
<b>Enterobacterales</b>				
<i>Escherichia coli</i>	Amoxicillin/clavulanic acid	<b>0.025</b>	-0,498	143
	Ceftazidime	0.414	0.193	168
	Cefepime	0.221	0.287	165
	Cefotaxime	0.464	0.174	134
	Ciprofloxacin	0.243	0.273	168
	Gentamycin	0.494	0.162	168
	Levofloxacin	0.425	0.189	98
	Piperacillin/tazobactam	0.531	-0.149	168
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Cefotaxime	0.072	0.411	48
	Ceftazidime	0.072	0.411	48
	Meropenem	0.510	0.156	35
<i>Proteus Mirabilis</i>	Ceftazidime	0.417	-0.193	28
	Cefepime	0.417	-0.193	21
	Cefotaxime	0.417	-0.193	28
	Ciprofloxacin	0.466	-0.173	28
	Gentamycin	0.824	0.053	28
	Levofloxacin	0.226	0.284	28
	Piperacillin/tazobactam	0.417	-0.193	28
<i>Serratia spp.</i>	Ceftazidime	0.329	-0.230	24
	Cefepime	0.213	-0.291	24
	Ciprofloxacin	0.718	-0.086	24
	Gentamycin	0.213	-0.291	24
	Piperacillin/tazobactam	0.537	-0.147	24
<b>Non fermenters</b>				
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Amikacin	0.824	0.053	147
	Aztreonam	0.210	-0.293	144
	Tobramycin	0.536	-0.147	147
	Cefepime	0.523	-0.152	144
	Ceftazidime	0.930	0.022	147
	Ciprofloxacin	1.000	<0.001	147
	Levofloxacin	0.766	0.071	145
	Imipenem	0.854	0.044	147
	Meropenem	0.950	0.015	146
	Colistin	0.240	0.275	142
	Piperacillin/tazobactam	0.211	-0.292	147
<b>Gram-positive organisms</b>				
<i>Enterococcus faecalis</i>	High concentration of gentamycin (500 mg/L)	<b>0.035</b>	-0.473	139
	High concentration of streptomycin (1000 mg/L)	<b>0.018</b>	-0.522	139
	Vancomycin	0.771	0.069	145
	Daptomycin	<b>0.004</b>	0.610	142
	Linezolid	0.558	-0.139	142

**Table 3 (cont).** Resistance trends of isolates of the SDD-ICU.

Microorganism	Antimicrobial agent	p value	Correlation coefficient	N isolates
<b>Gram-positive organisms</b>				
<i>Enterococcus faecium</i>	High concentration of gentamycin (500 mg/L)	0.194	0.303	47
	High concentration of streptomycin (1000 mg/L)	0.117	-0.362	47
	Daptomycin	<b>0.001</b>	0.678	48
<i>Staphylococcus aureus</i>	Oxacillin	0.328	-0.231	159
CoNS	Oxacillin	0.127	-0.353	105
	Linezolid	0.634	0.113	105

**Table 4.** Resistance trends of isolates of the no SDD-ICU.

Microorganism	Antimicrobial agent	p value	Correlation coefficient	N isolates
<b>Gram-negative organisms</b>				
<b>Enterobacteriales</b>				
<i>Escherichia coli</i>	Amoxicillin/clavulanic acid	0.575	0.133	145
	Ceftazidime	0.786	0.065	162
	Cefepime	0.231	0.281	159
	Cefotaxime	0.465	0.173	139
	Ciprofloxacin	0.157	0.329	162
	Gentamycin	0.273	0.257	162
	Levofloxacin	<b>0.045</b>	0.454	141
	Piperacillin/tazobactam	0.119	0.359	162
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Cefotaxime	<b>0.009</b>	0.564	37
	Ceftazidime	<b>0.009</b>	0.564	37
	Meropenem	0.076	0.406	26
<i>Proteus Mirabilis</i>	Ciprofloxacin	0.695	0.093	13
<i>Serratia spp.</i>	Ceftazidime	0.612	0.121	16
	Cefotaxime	0.060	0.427	15
	Ciprofloxacin	0.612	0.121	16
	Gentamycin	0.612	0.121	16
	Levofloxacin	0.431	-0.187	16
<b>Non fermenters</b>				
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Amikacin	0.263	-0.263	113
	Aztreonam	0.794	-0.062	191
	Tobramycin	0.684	0.097	191
	Cefepime	0.957	0.012	113
	Ceftazidime	0.732	-0.082	113
	Ciprofloxacin	0.409	0.196	113
	Levofloxacin	0.218	0.288	183
	Imipenem	0.357	0.218	191
	Meropenem	<b>0.016</b>	0.533	183
	Colistin	0.125	0.355	183
Piperacillin/tazobactam	0.732	-0.082	191	

**Table 4 (cont).** Resistance trends of isolates of the no SDD-ICU.

Microorganism	Antimicrobial agent	p value	Correlation coefficient	N isolates
<b>Gram-positive organisms</b>				
<i>Enterococcus faecalis</i>	High concentration of gentamycin (500 mg/L)	0.588	-0.129	81
	High concentration of streptomycin (1000 mg/L)	0.403	-0.198	81
	Daptomycin	<b>0.001</b>	0.672	82
<i>Enterococcus faecium</i>	High concentration of gentamycin (500 mg/L)	0.462	0.175	54
	High concentration of streptomycin (1000 mg/L)	0.104	-0.374	54
	Daptomycin	<b>&lt;0.001</b>	0.753	55
<i>Staphylococcus aureus</i>	Oxacillin	0.746	-0.077	96
	Vancomycin	0.122	0.357	96
	Linezolid	0.122	0.357	96
CoNS	Oxacillin	0.852	0.045	58
	Vancomycin	0.518	0.153	58
	Linezolid	<b>0.004</b>	0.610	58

Table 5 presents a comparison of the resistance rate of all studied combination of SDD-ICU and no SDD-ICU in 2018 (annual data) and those published in the ENVIN-HELICS report for 2018. Except for gentamycin and piperacillin/tazobactam, resistance rate of *E. coli* in no SDD-ICU were comparable to that from the ENVIN-HELICS study, and higher than those in the Santiago ICU. For *K. pneumoniae*, resistance to cephalosporins was also lower in SDD-ICU than in no SDD-ICU and the ENVIN-HELICS. However, resistance of *P. mirabilis* against ciprofloxacin, gentamycin and levofloxacin was higher in Santiago. Regarding *P. aeruginosa*, the higher difference was detected for amikacin, ceftazidime, cefepime and piperacillin/tazobactam (higher in ENVIN-HELICS), and colistin, imipenem, levofloxacin and meropenem (higher in our two ICUs).

**Table 5.** Compared values of resistance rate between SDD-ICU, no SDD-ICU and data in the ENVIN-HELICS report<sup>18</sup>.

	<b>Gram-negative organisms</b>	<b>ANNUAL DATA 2018</b>		<b>ENVIN 2018</b>
<b>Microorganism</b>	<b>Antimicrobial agent</b>	<b>SDD-ICU</b>	<b>NO SDD-ICU</b>	
<b>Enterobacterales</b>		<b>%R</b>	<b>%R</b>	<b>%R</b>
<i>E. coli</i>	Amoxicillin/clavulanic acid	6	19	26,6
	Cefepime	6	15	20,2
	Cefotaxime	8	21	13,25
	Ceftazidime	6	5	13,1
	Ciprofloxacin	25	40	40
	Gentamycin	13	17	10,2
	Levofloxacin	24	41	43,4
	Piperacillin/tazobactam	3	2	14,3
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Cefotaxime	33	44	42,3
	Ceftazidime	33	44	47,8
	Meropenem	0	25	20,8
<i>P. mirabilis</i>	Amoxicillin/clavulanic acid	0	0	8,7
	Cefepime	0	0	12,5
	Cefotaxime	0	0	9,5
	Ceftazidime	0	0	14,3
	Ciprofloxacin	42	0	22,7
	Gentamycin	21	0	18,7
	Levofloxacin	33	0	25
	Piperacillin/tazobactam	0	0	0
<i>Serratia spp.</i>	Cefepime	0	0	21,4
	Cefotaxime	0	33	31,8
	Ceftazidime	0	0	33,3
	Ciprofloxacin	0	0	15,4
	Gentamycin	0	0	12,5
	Levofloxacin	0	0	33,3
	Piperacillin/tazobactam	11	0	25
<b>Non-fermenters</b>				
<i>P. aeruginosa</i>	Amikacin	5	0	16,8
	Cefepime	3	6	33,1
	Ceftazidime	11	6	30,4
	Ciprofloxacin	56	56	35,3
	Colistin	31	13	7
	Imipenem	48	56	32,9
	Levofloxacin	55	65	41,1
	Meropenem	40	49	31,2
	Piperacillin/tazobactam	6	6	32,7
	Tobramycin	42	40	-
	Aztreonam	0	20	-

**Table 5 (cont).** Compared values of resistance rate between SDD-ICU, no SDD-ICU and data in the ENVIN-HELICS report<sup>18</sup>.

		ANNUAL DATA 2018		ENVIN 2018
Gram-positive organisms		SDD-ICU	NO SDD-ICU	
Microorganism	Antimicrobial agent	%R	%R	%R
<i>E. faecalis</i>	High concentration of gentamycin	54	14	-
	High concentration of streptomycin	42	7	-
	Vancomycin	8	0	0
	Daptomycin	75	79	0
	Linezolid	0	0	3,33
	Tigecycline	ND	ND	-
<i>E. faecium</i>	High concentration of gentamycin	87	31	-
	High concentration of streptomycin	20	44	-
	Vancomycin	0	0	5
	Daptomycin	55	81	20
	Linezolid	0	0	4,35
	Tigecycline	ND	ND	-
<i>S. aureus</i>	Oxacillin	17	32	13,5
	Vancomycin	0	4	0
	Daptomycin	0	0	0
	Linezolid	0	4	0
	Tigecycline	ND	ND	0
CoNS	Oxacillin	69	79	88,5
	Vancomycin	0	0	0,9
	Daptomycin	0	0	2,3
	Linezolid	13	51	18,18
	Tigecycline	ND	ND	0

<sup>18</sup> ENVIN-HELICS. Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC). Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas. Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial en UCI. Report of 2018. Available from <https://hws.vhebron.net/envin-helics/Help/Informe%20ENVIN-UCI%202018.pdf> (Last Accessed 11 April 2022).

## 4. DISCUSSION

Preventing infections during patients stay at the Intensive Care Unit (ICU) is challenging. The objective of SDD is to prevent secondary infections by diminution of potentially pathogenic microorganism from the digestive and respiratory tract. This intervention has been extensively studied in clinical trials, and it has demonstrated to be effective to prevent infection and to reduce mortality<sup>19</sup>. Despite the proven benefits of SDD, there is still discussion, being the emergence or selection of resistant bacteria the main concern.

In this study, we have compared the antibiotic consumption and the resistance level in the two ICUs of the University Hospital of Alava, one with SDD protocol and other without it. After analysing the resistance trends of 45 microorganism-antibiotic combinations, the patient type rather than the SDD protocol, showed to condition the ecology and therefore, the resistance rate at the ICU.

The effect of SDD on ICU-level antimicrobial resistance rates is largely underexplored and existing studies of selective decontamination have not answered the question of how selective decontamination affects ICU-level antimicrobial resistance rates over time<sup>20</sup>. One of the difficulties to evaluate the effect of SDD on the emergence of resistance rate is the controversy due to variable study design including control groups that may not receive SDD protocol. In this observational and retrospective study, we have compared the resistance rate in two ICUs belonging to the same institution, one with SDD protocol and the other without it. However, since the admission to one or the other ICU is conditioned by the kind of patient, the ICU without SDD protocol cannot be strictly considered as control.

According to admission criteria, trauma and neurosurgical patients and those with ventriculoperitoneal shunts are admitted to SDD-ICU, where SDD was implemented in 2002. It is important to note that trauma patients at the ICU often require prolonged mechanical ventilation, and therefore, they may benefit from SDD. On the contrary, general digestive surgery patients are admitted to the no SDD-ICU, where no SDD has never been implemented.

Microorganisms are not necessarily bound to individual patients, and most ICU-acquired infections are originated from the endogenous flora, present at the time of ICU admission. Yet,

---

<sup>19</sup> Buitinck SH, Jansen R, Bosman RJ, et al. Eradication of Resistant and Susceptible Aerobic Gram-Negative Bacteria From the Digestive Tract in Critically Ill Patients; an Observational Cohort Study. *Front Microbiol.* 2022 Feb 3;12:779805.

<sup>20</sup> Daneman N, Sarwar S, Fowler RA, et al. Effect of selective decontamination on antimicrobial resistance in intensive care units: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2013;13:328-41.

infections may be caused by pathogens acquired through cross-transmission, and the relative importance of this may vary considerably between ICUs<sup>21</sup>. The application or not of SDD protocols may indeed conditions the circulating microorganisms at the ICU. In fact, the antimicrobial spectrum of the classic SDD regimen lacks coverage of most Gram-positive bacteria, and increased rates of colonization and infection with enterococci and MRSA can be expected and have been reported<sup>22,23</sup>. In line with this, we detected a higher number of *E. faecalis* and *S. aureus* in the ICU with the SDD protocol, and a decrease in the number of *E. faecium*. These results are in agreement with those found by Bonten et al<sup>24</sup> in Dutch ICUs with and without SDD, who reported that the introduction of SOD/SDD was associated with increased rates of *S. aureus* and *E. faecalis* isolates in respiratory tract specimens; moreover, they observed increase in *E. faecium* isolates in the absence of SOD/SDD.

Optimum antibiotic use is necessary to alleviate the threat posed by resistant microorganisms at the hospital level in general, and at the ICU in particular. In fact, calls for reduced antimicrobial use through improved antimicrobial stewardship are being made worldwide, and have already shown some success in helping curtail antimicrobial resistance in some ICUs<sup>25</sup>.

When comparing the two ICUs of our hospital, we detected differences in the prescription of some antimicrobials, justified in some cases by the patient and infection type, and by the application of the SDD protocol in others. Directly related to the SDD protocol, the consumption of gentamycin, tobramycin and colistin was much higher in the SDD-ICU than in no SDD-ICU, where these antibiotics are hardly prescribed. The change in the SDD protocol in 2017 (gentamycin was replaced by tobramycin) explains the significant increase of tobramycin consumption and the significant decrease of gentamycin consumption in SDD-ICU. In the case of ceftriaxone, differences in consumption between the two ICUs was much lower. Although

---

<sup>21</sup> Wittekamp B H J, Oostdijk E A N, Cuthbertson B H, et al. Selective decontamination of the digestive tract (SDD) in critically ill patients: a narrative review. *Intensive Care Med.* 2020 Feb;46(2):343-349.

<sup>22</sup> Bonten M J. Selective digestive tract decontamination--will it prevent infection with multidrug-resistant gram-negative pathogens but still be applicable in institutions where methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant enterococci are endemic? *Clin Infect Dis.* 2006 Sep 1;43 Suppl 2:S70-4.

<sup>23</sup> Bello Gonzalez T D J, Pham P, Top J, et al. Characterization of *Enterococcus* Isolates Colonizing the Intestinal Tract of Intensive Care Unit Patients Receiving Selective Digestive Decontamination. *Front Microbiol.* 2017 Aug 28;8:1596.

<sup>24</sup> van der Bij A K, Frenzt D, Bonten M J, et al. Gram-positive cocci in Dutch ICUs with and without selective decontamination of the oropharyngeal and digestive tract: a retrospective database analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2016;71:816-20.

<sup>25</sup> Daneman N, Sarwar S, Fowler R A, et al, SuDDICU Canadian Study Group. Effect of selective decontamination on antimicrobial resistance in intensive care units: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2013 Apr;13(4):328-41.



ceftriaxone consumption, expressed in DDDs/100 patients/day was similar in both ICUs, the consumption relative to the overall antibiotic use was higher in SDD-ICU than in no SDD-ICU (15% vs 12%). The difference in the consumption rate may be related to the selection of Enterococci due to the SDD protocol, as mentioned above. In other countries with moderate-to-high-prevalence of antibiotic resistant bacteria, including third-generation cephalosporin-resistant *Enterobacterales*, intravenous cephalosporin is absent in the SDD protocols<sup>26</sup> since such prophylaxis was considered unappropriated. In our ICU with SDD, resistance rate of *Enterobacterales* to ceftriaxone is below 10%, and therefore, it is included in the SDD protocol, and administered intravenously during the first 3 days of ICU stay.

Differences in antibiotic consumption between the two ICUs are also related to the kind of patient and infection. On the one hand, and according to the admission criteria, gastrointestinal surgery patients go to no-SDD-ICU, and since these patients are at high risk of abdominal infection, the consumption of antibiotics indicated for this kind of infections are higher in this ICU. In this sense, the highest difference was detected for piperacillin/tazobactam and levofloxacin. On the contrary, infections by Gram-positive microorganisms are more frequent in SDD-ICU, who admit the trauma and neurosurgical patients, and therefore, antibiotics such as cloxacillin and cephalosporins, were more prescribed in this ICU. In 2017 there was a lack of supply of piperacillin/tazobactam, and this event is reflected in the consumption data (figure 2).

Linezolid and meropenem were highly prescribed to critically ill patients in both ICUs. On the one hand, physicians at the ICU are more likely to prescribe linezolid than other antibiotics, such as vancomycin, for the treatment of infections due to Gram-positive bacteria because linezolid is associated with fewer side effects, such as renal toxicity. Consumption of meropenem is related to the prevalence of infections due to *P. aeruginosa* in our ICUs. This pathogen has remarkable capacity for acquiring new resistance mechanisms under selective antibiotic pressure<sup>27,28</sup>; in fact, carbapenem-resistant *P. aeruginosa* has become common worldwide, and it is known that resistance is associated with carbapenems use. The high meropenem prescription in our ICUs

---

<sup>26</sup> Wittekamp BH, Plantinga NL, Cooper BS, et al. Decontamination strategies and bloodstream infections with antibiotic-resistant microorganisms in ventilated patients: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2018

<sup>27</sup> Strateva T, Yordanov D. Pseudomonas aeruginosa - a phenomenon of bacterial resistance. *J Med Microbiol*. 2009 Sep;58(Pt 9):1133-1148.

<sup>28</sup> Mesaros N, Nordmann P, Plésiat P, et al. Pseudomonas aeruginosa: resistance and therapeutic options at the turn of the new millennium. *Clin Microbiol Infect*. 2007 Jun;13(6):560-78.

may be related to the high prevalence of multiresistant *P. aeruginosa* in our region (north of Spain), as demonstrated in a large-scale Spanish nationwide survey of *P. aeruginosa* infections.

This study documented a high prevalence of MDR/XDR clones, with major differences in local epidemiology, including carbapenemase production, which need to be acknowledged in order to guide antimicrobial therapy<sup>29</sup>. In other study, carried out in Intensive Care Units in Spain from 2007 to 2016 also found a significant increase of resistance of *P. aeruginosa* to meropenem, despite a decrease of meropenem consumption<sup>30</sup>. In our study, contrary to SDD-ICU an increase of the resistance of *P. aeruginosa* to meropenem was detected in the no SDD-ICU. This difference between two ICUs can't be associated with the consumption of this antibiotic, similar in both ICUs.

The analysis of antibiotic consumption trends detected a significant decrease of amikacin and piperacillin/tazobactam and a significant increase of ceftazidime consumption in SDD-ICU, which may be related to the increase of *Enterobacterales* isolates in this ICU. By contrast, in no SDD-ICU we detected a significant increase of aztreonam, daptomycin, linezolid, meropenem, all beta-lactam and all antimicrobials use. The increase along the period of study of linezolid and daptomycin consumption, both antibiotics indicated for the treatment of Gram-positive microorganism infections, more frequent in this ICU, may be due to the introduction of the generic drug products in the therapeutic guide of the hospital, linezolid in 2015 and daptomycin in 2018. The increase of prescription of these antibiotics after generic approval is also reported in other studies<sup>31</sup>.

During the study period, there was a significant increase of all beta-lactams and the overall consumption of antibiotics over time in the ICU without SDD, while in the ICU with SDD, the use of all antibiotics remained constant. These results are in agreement with Daneman<sup>32</sup>, which

---

<sup>29</sup> Del Barrio-Tofiño E, Zamorano L, Cortes-Lara S, et al; GEMARA-SEIMC/REIPI Pseudomonas study Group. Spanish nationwide survey on Pseudomonas aeruginosa antimicrobial resistance mechanisms and epidemiology. *J Antimicrob Chemother.* 2019 Jul 1;74(7):1825-1835.

<sup>30</sup> Álvarez-Lerma F, Olaechea-Astigarraga P, Gimeno R, et al; ENVIN-HELICS Study Group. Changes of resistance rates in Pseudomonas aeruginosa strains are unrelated to antimicrobial consumption in ICU populations with invasive device-related infection. *Med Intensiva (Engl Ed).* 2020 Oct;44(7):399-408.

<sup>31</sup> Pham TT, Mabrut E, Cochard P, et al. Cost of off-label antibiotic therapy for bone and joint infections: a 6-year prospective monocentric observational cohort study in a referral centre for management of complex osteo-articular infections. *J Bone Jt Infect.* 2021 Sep 7;6(8):337-346.

<sup>32</sup> Daneman N, Sarwar S, Fowler RA, et al. Effect of selective decontamination on antimicrobial resistance in intensive care units: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2013;13:328-41.

postulates that the use of prophylactic selective decontamination could even lead to reductions in the need for therapeutic antimicrobials.

In our study, we have also compared the resistance trends of 45 antimicrobial-microorganism combinations. We considered the most prevalent and relevant microorganisms, and the resistance to the most prescribed antibiotics. In 2002, SDD was implemented in one of the ICUs because of the high prevalence of infections due to multiresistant *Acinetobacter baumannii*. At present, this microorganism is hardly present in our ICUs, and this is why we did not include it in our study, in spite that multiresistant *A. baumannii* complex (AB) is responsible of producing various types of nosocomial infections, mainly of the respiratory system (pneumonias), bacteraemia, of the skin and soft tissue, and meningitis, is endemic to some hospital centres<sup>33</sup>.

A significant reduction in the resistance rate of *E. coli* to amoxicillin/clavulanic acid in SDD-ICU was found, which was not detected in no SDD-ICU. In a previous study<sup>34</sup>, it was shown that previous exposition to piperacillin/tazobactam is a predisposing factor for amoxicillin/clavulanic acid-resistant *E. coli* isolates. In this sense, the reduction of the resistance of *E. coli* to amoxicillin/clavulanic acid in SDD-ICU could be related to the significant reduction of the piperacillin/tazobactam consumption in this ICU.

In SDD-ICU, significant decrease of *E. faecalis* resistant to high concentration of gentamycin and to high concentration of streptomycin was also found, which is probably related to the change of gentamycin by tobramycin the SDD protocol. Previously we also found a decrease of the resistance of *E. faecalis* to high concentration of gentamycin in the SDD-ICU from 2008 to 2013<sup>35</sup>.

Contrary to SDD-ICU, we found a significant increase of the resistance rate of *E. coli* to levofloxacin in no SDD-ICU. Increases in resistance to fluoroquinolones have been correlated with the use of levofloxacin in the treatment of infections caused by *E. coli*<sup>36</sup>. The higher consumption of this quinolone in no SDD-ICU than in SDD-ICU may explain, in part, this resistance trend. However, considering the significant level (0.045), this result should be considered with caution.

---

<sup>33</sup> Huertas Vaquero M, Asencio Egea MA, Carranza González R, et al. Association between antibiotic pressure and the risk of colonization/infection by multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* complex: a time series analysis. *Rev Esp Quimioter*. 2021 Dec;34(6):623-630.

<sup>34</sup> Rodríguez-Baño J, Oteo J, Ortega A, et al. Epidemiological and clinical complexity of amoxicillin-clavulanate-resistant *Escherichia coli*. *J Clin Microbiol*. 2013;51:2414-7.

<sup>35</sup> Lloréns-Villar Y, Tusell F, Canut A, et al. Antibiotic susceptibility trend before and after long-term use of selective digestive decontamination: a 16 year ecological study. *J Antimicrob Chemother*. 2019 Aug 1;74(8):2289-2294.

<sup>36</sup> Stone GG, Hackel MA. Antimicrobial activity of ceftazidime-avibactam and comparators against levofloxacin-resistant *Escherichia coli* collected from four geographic regions, 2012-2018. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2022 Mar 21;21(1):13.

As with levofloxacin and *E. coli*, in the period of study there were a significant increase of the resistance of *K. pneumoniae* to cefotaxime and ceftazidime in no SDD-ICU, not observed in the SDD-ICU. *K. pneumoniae* is a major pathogen implicated in nosocomial infections that is known to spread easily, and it is frequently associated with resistance to the highest-priority critically important antimicrobial agents<sup>37</sup>. The higher use of fluoroquinolones (ciprofloxacin and levofloxacin) in the no SDD-ICU could, at least in part, the higher resistance of *K. pneumoniae* in this ICU, since it is known that the consumption of these antibiotics is associated with the development of extended-spectrum-beta-lactamases (ESBL)<sup>38</sup>.

During the last years, the diffusion of broad-spectrum cephalosporin-, carbapenem- and colistin-resistant *K. pneumoniae* isolates is now reducing treatment options and the containment of infections<sup>39</sup>. ESBL are among the most common resistance mechanisms of *K. pneumoniae*<sup>40,41</sup>. The increasing trend in the resistance of *K. pneumoniae* to cefotaxime and ceftazidime in no SDD-ICU but not in SDD-ICU may be explained by the decontamination protocol, since SDD has demonstrated to be efficacious in controlling colonization with ESBL-producing bacteria<sup>42</sup>.

Linezolid and daptomycin are important antibiotics for the treatment of infections caused by Vancomycin Resistant Enterococci (VRE). *E. faecalis* and *E. faecium* with resistance to daptomycin and/or linezolid are emerging globally<sup>43</sup>. In our hospital and during the period of study, we found a significant increase of the resistance of these two microorganisms to daptomycin in both ICUs. This trend cannot be only related to the increase in consumption, since it increased significantly only in no SDD-ICU, while in SDD-ICU, it remained stable. Regarding resistance to linezolid, we

---

<sup>37</sup> Marques C, Belas A, Aboim C, et al. Evidence of Sharing of Klebsiella pneumoniae Strains between Healthy Companion Animals and Cohabiting Humans. *J Clin Microbiol.* 2019;57(6).

<sup>38</sup> Singh SR, Teo AKJ, Prem K, et al. Epidemiology of Extended-Spectrum Beta-Lactamase and Carbapenemase-Producing Enterobacterales in the Greater Mekong Subregion: A Systematic-Review and Meta-Analysis of Risk Factors Associated With Extended-Spectrum Beta-Lactamase and Carbapenemase Isolation. *Front Microbiol.* 2021 Nov 26;12:695027.

<sup>39</sup> Carvalho I, Chenouf NS, Carvalho JA, et al. Multidrug-resistant Klebsiella pneumoniae harboring extended spectrum  $\beta$ -lactamase encoding genes isolated from human septicemias. *PLoS One.* 2021 May 4;16(5):e0250525.

<sup>40</sup> Carvalho I, Silva N., Carrola J., et al. Antibiotic Resistance. JLC and GI editors. *Antibiotic Drug Resistance.* Hoboken: John Wiley & Sons; 2019. p. 239–59.

<sup>41</sup> Aires-de-Sousa M, Lopes E, Gonc¸alves ML, et al. Intestinal carriage of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae at admission in a Portuguese hospital. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2020;39(4):783–90.

<sup>42</sup> Zandstra D, Abecasis F, Taylor N, et al. For control of colonisation with extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing bacteria, SDD does work. *Intensive Care Med.* 2013 Mar;39(3):539.

<sup>43</sup> Gargis AS, Spicer LM, Kent AG, et al. Sentinel Surveillance Reveals Emerging Daptomycin-Resistant ST736 *Enterococcus faecium* and Multiple Mechanisms of Linezolid Resistance in Enterococci in the United States. *Front Microbiol.* 2022 Feb 1;12:807398.

<sup>44</sup> Ye Y, Tian Y, Kong Y, et al. Trends of Antimicrobial Susceptibility in Clinically Significant Coagulase-Negative Staphylococci Isolated from Cerebrospinal Fluid Cultures in Neurosurgical Adults: a Nine-Year Analysis. *Microbiol Spectr.* 2022 Feb 23;10(1):e0146221.

only detected a significant increase in CoNS in the ICU without SDD protocol, where a significant increase of this antibiotic use was also found. CoNS are the main pathogens in health care-associated ventriculitis and meningitis (HCAVM)<sup>44</sup>. Although linezolid is not registered for the treatment of CoNS infections, it is widely used off-label for the treatment of meningitis, ventriculitis<sup>45</sup>, osteomyelitis and prosthetic-joint infections caused by CoNS promoting emergence of resistance<sup>46</sup>.

In order to better evaluate if the SDD could have an impact on the antimicrobial resistance, we compared the resistance rates of the two ICUs of our hospital with those reported for the Spanish hospitals through the ENVIN-HELICS national registry<sup>47</sup>, in which data from 219 ICUs are included and those with SDD represent less than 5%. Data from the year 2018 were compared. Overall, in our ICU with the SDD protocol, the level of resistance was lower or of the same order than that in the ICU without SDD and that reported in the national registry. Among others, *E. coli* against amoxicillin/clavulanate, cefepime, cefotaxime, ciprofloxacin, and levofloxacin, or *K. pneumoniae* against cefotaxime and ceftazidime. These results confirm that SDD does not increase antimicrobial resistance in no SDD-ICU, as we had previously reported<sup>48</sup>. We have confirmed also the high resistance level of *P. aeruginosa* against meropenem in our two ICUs, higher than in the media of the Spanish ICUs, which is related to the high prevalence in our geographical area of the sequence type (ST) 175. This sequence type presents high resistance level to several antimicrobials, including meropenem<sup>49</sup>. On the contrary, resistance of *P. aeruginosa* against piperacillin/tazobactam in our ICUs was much lower than that reported in the national survey.

Regarding *S. aureus*, resistance to cloxacillin in the ICU with SDD presented a similar rate than that reported in the national registry, being lower than that in the ICU without SDD; this result seems to indicate the contribution of SDD, at least in part, to control the resistance of MRSA. A similar behaviour was observed for linezolid and CoNS. The increased resistance of CoNS to

---

<sup>45</sup> Boak LM, Li J, Spelman D, et al. Successful treatment and cerebrospinal fluid penetration of oral linezolid in a patient with coagulase-negative Staphylococcus ventriculitis. *Ann Pharmacother*. 2006 Jul-Aug;40(7-8):1451-5.

<sup>46</sup> Gostev V, Leyn S, Kruglov A, et al. Global Expansion of Linezolid-Resistant Coagulase-Negative Staphylococci. *Front Microbiol*. 2021 Sep 13;12:661798.

<sup>47</sup> ENVIN-HELICS. Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC). Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas. Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial en UCI. Report of 2018. Available from <https://hws.vhebron.net/envin-helics/Help/Informe%20ENVIN-UCI%202018.pdf>. (Accessed 18 March 2021).

<sup>48</sup> Lloréns-Villar Y, Tusell F, Canut A, et al. Antibiotic susceptibility trend before and after long-term use of selective digestive decontamination: a 16 year ecological study. *J Antimicrob Chemother*. 2019 Aug 1;74(8):2289-2294.

<sup>49</sup> Del Barrio-Tofiño E, Zamorano L, Cortes-Lara S, et al; GEMARA-SEIMC/REIPI Pseudomonas study Group. Spanish nationwide survey on Pseudomonas aeruginosa antimicrobial resistance mechanisms and epidemiology. *J Antimicrob Chemother*. 2019 Jul 1;74(7):1825-1835.

linezolid has been related to the ability of these bacteria to develop resistance quite easily following linezolid exposure<sup>50</sup>. In our ICUs, the low proportion of linezolid resistance suggests that this last-resort antibiotic remains effective and may continue to play an important role in the clinical management of infections. Previous studies have shown that the vast majority of enterococcus are susceptible to daptomycin worldwide; however, increased resistance has been detected in the last years (most common in *E. faecium*), which is associated with low dosage regimens (4-6 mg/Kg)<sup>51</sup>. In our ICUs, resistance of Enterococci to daptomycin in 2018 was very high; however, the number of isolates was very low (<20); therefore, these data should be taken with caution.

In conclusion, our results dismiss the SDD as a factor related to antimicrobial resistance increase in our ICU. In fact, lower levels of resistance were found in the ICU with the SDD protocol than in the ICU without it. Moreover, a significant reduction of all antibiotic consumption in the ICU with SDD was confirmed. Significant changes of resistance trends for some antimicrobial-microorganism combinations were accompanied by significant changes in antibiotic consumption, but not in other cases. Patient type better than SDD seems to condition the antimicrobial resistance profile in our ICUs.

---

<sup>50</sup> Shariati A, Dadashi M, Chegini Z, et al. The global prevalence of Daptomycin, Tigecycline, Quinupristin/Dalfopristin, and Linezolid-resistant *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative staphylococci strains: a systematic review and meta-analysis. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2020 Apr 22;9(1):56.

<sup>51</sup> Avery LM, Kuti JL, Weisser M, et al. Pharmacodynamic Analysis of Daptomycin-treated Enterococcal Bacteremia: It Is Time to Change the Breakpoint. *Clin Infect Dis*. 2019 May 2;68(10):1650-1657.



## **Supplementary material**





Table S1. Number of isolates (N) and resistance rate (%) of *E. coli* in the SDD-ICU.

Year	Trimester	N	Amoxicillin/ clavulanic acid	Cefepime	Ceftazidime	Ciprofloxacin	Gentamycin	Piperacillin/ tazobactam	Levofloxacin	Cefotaxime
2014	T1	11	73	0	0	9	9	18	11	0
2014	T2	10	60	0	0	20	10	0	22	11
2014	T3	10	40	0	10	30	0	0	25	0
2014	T4	8	0	0	0	25	0	13	0	0
2015	T1	7	43	14	14	43	14	29	ND	25
2015	T2	4	0	0	0	0	0	0	ND	0
2015	T3	6	50	17	17	17	17	17	ND	20
2015	T4	3	0	0	0	0	33	0	ND	0
2016	T1	7	29	14	0	14	0	0	ND	14
2016	T2	7	43	17	14	43	29	14	67	14
2016	T3	10	33	20	0	40	0	0	67	33
2016	T4	9	33	22	11	56	11	11	33	33
2017	T1	14	17	7	7	50	14	7	50	0
2017	T2	13	18	25	8	23	23	8	18	27
2017	T3	11	33	9	9	36	9	9	40	10
2017	T4	11	43	10	9	55	0	27	43	14
2018	T1	6	0	0	0	33	17	0	40	0
2018	T2	10	10	10	10	40	10	10	30	20
2018	T3	3	0	0	0	0	0	0	0	0
2018	T4	8	13	13	13	25	25	0	25	13

Table S2. Number of isolates (N) and resistance rate (%) of *K. pneumoniae* in the SDD-ICU.

<b>Year</b>	<b>Trimester</b>	<b>N</b>	<b>Cefotaxime</b>	<b>Ceftazidime</b>	<b>Meropenem</b>
2014	T1	1	0	0	0
2014	T2	1	0	0	0
2014	T3	2	0	0	ND
2014	T4	1	0	0	ND
2015	T1	1	0	0	ND
2015	T2	1	0	0	ND
2015	T3	5	0	0	ND
2015	T4	3	0	0	ND
2016	T1	0			
2016	T2	1	0	0	0
2016	T3	3	0	0	0
2016	T4	1	0	0	0
2017	T1	3	33	33	0
2017	T2	4	0	0	0
2017	T3	7	0	0	0
2017	T4	4	25	25	25
2018	T1	1	100	100	0
2018	T2	3	33	33	0
2018	T3	3	0	0	0
2018	T4	3	0	0	0

Table S3. Number of isolates (N) and resistance rate (%) of *P. mirabilis* in the SDD-ICU.

Year	Trimester	N	Amoxicillin/ clavulanic acid	Cefepime	Cefotaxime	Ceftazidime	Ciprofloxacin	Gentamycin	Levofloxacin	Piperacillin/ tazobactam
2014	T1	0								
2014	T2	2	50	0	0	0	0	0	0	0
2014	T3	2	0	0	0	0	100	0	0	0
2014	T4	0								
2015	T1	0								
2015	T2	1	0	0	0	0	100	0	0	0
2015	T3	0								
2015	T4	3	33	33	33	33	33	100	33	33
2016	T1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
2016	T2	1	0	0	0	0	100	0	0	0
2016	T3	1	0	0	0	0	0	0	0	0
2016	T4	1	0	0	0	0	100	100	0	0
2017	T1	1	0	0	0	0	100	100	100	0
2017	T2	0								
2017	T3	2	0	0	0	0	0	0	0	0
2017	T4	4	0	0	0	0	25	0	25	0
2018	T1	2	0	0	0	0	100	50	100	0
2018	T2	3	0	0	0	0	33	33	33	0
2018	T3	1	0	0	0	0	0	0	0	0
2018	T4	3	0	0	0	0	33	0	0	0

Table S4. Number of isolates (N) and resistance rate (%) of *Serratia* spp. in the SDD-ICU.

Year	Trimester	N	Cefepime	Cefotaxime	Ceftazidime	Ciprofloxacin	Gentamycin	Levofloxacin	Piperacillin/ tazobactam
2014	T1	1	0	100	0	0	0	0	0
2014	T2	0							
2014	T3	1	0	0	0	0	0	ND	0
2014	T4	1	100	100	100	0	100	ND	100
2015	T1	1	0	0	0	0	0	ND	0
2015	T2	0							
2015	T3	1	0	0	0	0	0	ND	0
2015	T4	2	0	50	50	50	0	ND	0
2016	T1	1	0	ND	0	0	0	ND	0
2016	T2	1	0	100	100	0	0	0	0
2016	T3	3	0	0	0	0	0	0	0
2016	T4	0							
2017	T1	0							
2017	T2	1	0	0	0	0	0	0	0
2017	T3	0							
2017	T4	0							
2018	T1	3	0	0	0	0	0	0	0
2018	T2	3	0	0	0	0	0	0	33
2018	T3	5	0	0	0	0	0	0	0
2018	T4	0							

Table S5. Number of isolates (N) and resistance rate (%) of *P. aeruginosa* in the SDD-ICU.

Year	Trimester	N	Amikacin	Cefepime	Ceftazidime	Ciprofloxacin	Colistin	Imipenem	Levofloxacin	Meropenem	Piperacillin/ tazobactam	Tobramycin	Aztreonam
2014	T1	5	0	0	0	60	20	60	40	60	40	60	20
2014	T2	7	0	0	0	29	0	29	14	0	0	14	0
2014	T3	6	0	0	0	50	0	33	33	17	0	17	17
2014	T4	4	0	25	25	75	75	75	75	75	25	75	0
2015	T1	2	0	50	50	50	0	0	100	0	50	50	50
2015	T2	4	0	0	0	0	0	25	0	25	0	0	0
2015	T3	6	17	0	0	33	17	50	33	33	0	50	17
2015	T4	13	15	8	15	62	23	69	62	39	0	62	0
2016	T1	2	0	0	0	50	0	0	50	0	0	50	0
2016	T2	5	20	0	0	80	20	80	80	40	0	80	0
2016	T3	7	0	33	0	71	0	86	71	71	0	43	0
2016	T4	8	0	13	13	25	13	38	25	13	0	13	0
2017	T1	9	0	0	22	33	11	33	33	33	22	11	22
2017	T2	13	0	8	8	39	23	39	39	15	8	23	8
2017	T3	7	0	0	0	29	29	43	43	14	0	29	0
2017	T4	16	6	7	13	38	20	38	38	19	13	19	7
2018	T1	11	18	0	9	64	20	55	60	55	9	64	0
2018	T2	5	0	0	20	80	40	80	80	60	0	80	ND
2018	T3	9	0	0	0	67	25	44	67	33	0	22	ND
2018	T4	8	0	13	13	13	38	13	13	13	13	0	ND

Table S6. Number of isolates (N) and resistance rate (%) of *E. faecalis* in the SDD-ICU.

Year	Trimester	N	High concentration of gentamycin (500 mg/L)	High concentration of streptomycin (1000 mg/L)	Vancomycin	Daptomycin	Linezolid	Tigecycline
2014	T1	6	83	67	0	0	0	0
2014	T2	5	75	75	0	0	0	0
2014	T3	9	56	56	0	11	0	0
2014	T4	5	75	50	20	0	0	ND
2015	T1	12	91	82	0	0	8	0
2015	T2	3	100	67	0	0	0	ND
2015	T3	7	60	80	0	0	0	ND
2015	T4	8	100	88	0	0	0	ND
2016	T1	5	40	20	20	20	20	ND
2016	T2	9	89	67	0	0	0	ND
2016	T3	11	55	27	0	0	0	ND
2016	T4	11	82	64	0	9	0	0
2017	T1	14	79	71	7	7	0	0
2017	T2	6	17	33	0	0	0	ND
2017	T3	7	33	50	0	0	0	ND
2017	T4	14	71	29	0	0	0	0
2018	T1	3	67	67	33	0	0	ND
2018	T2	4	50	25	0	100	0	ND
2018	T3	2	50	50	0	100	0	ND
2018	T4	4	50	25	0	100	0	ND

Table S7. Number of isolates (N) and resistance rate (%) of *E. faecium* in the SDD-ICU.

Year	Trimester	N	High concentration of gentamycin (500 mg/L)	High concentration of streptomycin (1000 mg/L)	Vancomycin	Daptomycin	Linezolid	Tigecycline
2014	T1	4	25	0	0	25	0	0
2014	T2	2	100	50	0	0	0	0
2014	T3	5	40	60	0	0	0	ND
2014	T4	1	0	100	0	0	0	ND
2015	T1	2	100	100	0	0	0	0
2015	T2	2	0	50	0	0	0	ND
2015	T3	2	50	50	0	0	0	ND
2015	T4	1	0	100	0	0	0	ND
2016	T1	1	0	100	0	0	0	ND
2016	T2	1	0	100	0	0	0	ND
2016	T3	2	0	50	0	0	0	ND
2016	T4	3	0	67	0	0	0	ND
2017	T1	2	50	50	0	50	0	ND
2017	T2	2	100	0	0	50	0	ND
2017	T3	6	17	50	0	0	0	0
2017	T4	4	75	50	0	50	0	ND
2018	T1	5	60	60	0	20	0	ND
2018	T2	2	100	0	0	100	0	ND
2018	T3	0						
2018	T4	1	100	0	0	100	0	ND



Table S8. Number of isolates (N) and resistance rate (%) of *S. aureus* in the SDD-ICU.

Year	Trimester	N	Cloxacillin	Vancomycin	Tigecycline	Daptomycin	Linezolid
2014	T1	7	14	0	0	0	0
2014	T2	5	20	0	0	0	0
2014	T3	10	10	0	0	0	0
2014	T4	8	13	0	0	0	0
2015	T1	8	25	0	0	0	0
2015	T2	8	0	0	0	0	0
2015	T3	6	50	0	0	0	0
2015	T4	7	43	0	0	0	0
2016	T1	7	14	0	0	0	0
2016	T2	3	0	0	0	0	0
2016	T3	6	0	0	0	0	0
2016	T4	9	0	0	0	0	0
2017	T1	11	9	0	0	0	0
2017	T2	5	0	0	0	0	0
2017	T3	5	0	0	ND	0	0
2017	T4	18	0	0	0	0	0
2018	T1	13	31	0	ND	0	0
2018	T2	7	14	0	ND	0	0
2018	T3	9	22	0	ND	0	0
2018	T4	7	0	0	ND	0	0

Table S9. Number of isolates (N) and resistance rate (%) of CoNS in the SDD-ICU.

Year	Trimester	N	Cloxacillin	Vancomycin	Tigecycline	Daptomycin	Linezolid
2014	T1	6	100	0	0	0	0
2014	T2	7	86	0	0	0	14
2014	T3	4	75	0	ND	0	25
2014	T4	1	100	0	ND	0	0
2015	T1	6	83	0	0	0	0
2015	T2	8	63	0	ND	0	25
2015	T3	4	75	0	ND	0	25
2015	T4	8	100	0	ND	0	13
2016	T1	5	60	0	ND	0	0
2016	T2	4	75	0	ND	0	0
2016	T3	3	67	0	ND	0	0
2016	T4	4	50	0	ND	0	25
2017	T1	4	100	0	ND	0	25
2017	T2	9	78	0	ND	0	33
2017	T3	4	100	0	ND	0	0
2017	T4	10	70	0	0	0	20
2018	T1	10	90	0	ND	0	20
2018	T2	3	67	0	ND	0	33
2018	T3	2	50	0	ND	0	0
2018	T4	3	67	0	ND	0	0

Table S10. Number of isolates (N) and resistance rate (%) of *E. coli* in the no SDD-ICU.

Year	Trimester	N	Amoxicillin/ clavulanic acid	Cefepime	Cefotaxime	Ceftazidime	Ciprofloxacin	Gentamycin	Levofloxacin	Piperacillin/ tazobactam
2014	T1	0								
2014	T2	0								
2014	T3	0								
2014	T4	2	0	0	0	0	0	0	ND	0
2015	T1	10	10	10	13	0	10	0	ND	0
2015	T2	6	50	33	40	17	67	33	ND	0
2015	T3	11	27	9	25	18	27	9	ND	0
2015	T4	8	14	0	0	0	13	13	ND	0
2016	T1	7	14	0	0	0	14	0	ND	0
2016	T2	10	30	0	0	0	20	0	20	10
2016	T3	7	0	14	67	57	0	29	0	0
2016	T4	15	27	0	0	0	13	20	9	13
2017	T1	17	33	18	33	18	53	24	50	6
2017	T2	12	20	0	0	0	0	8	0	17
2017	T3	8	43	17	29	25	25	13	29	13
2017	T4	10	38	30	38	20	60	20	50	20
2018	T1	12	27	0	9	0	17	0	18	0
2018	T2	7	29	29	43	0	86	29	86	0
2018	T3	8	13	13	13	13	25	38	25	0
2018	T4	12	8	17	17	8	33	0	33	8

Table S11. Number of isolates (N) and resistance rate (%) of *K. pneumoniae* in the no SDD-ICU.

Year	Trimester	N	Cefotaxime	Ceftazidime	Meropenem
2014	T1	0			
2014	T2	0			
2014	T3	0			
2014	T4	3	0	0	ND
2015	T1	3	0	0	ND
2015	T2	2	0	0	ND
2015	T3	1	0	0	ND
2015	T4	2	0	0	ND
2016	T1	0			
2016	T2	0			
2016	T3	4	25	25	0
2016	T4	1	0	0	0
2017	T1	2	0	0	0
2017	T2	5	0	0	0
2017	T3	1	0	0	0
2017	T4	4	25	25	0
2018	T1	3	0	0	0
2018	T2	1	0	0	0
2018	T3	1	100	100	100
2018	T4	4	75	75	0

Table S12. Number of isolates (N) and resistance rate (%) of *P. mirabilis* in the no SDD-ICU.

Year	Trimester	N	Amoxicillin/ clavulanic acid	Cefepime	Cefotaxime	Ceftazidime	Ciprofloxacin	Gentamycin	Levofloxacin	Piperacillin/ tazobactam
2014	T1	0								
2014	T2	0								
2014	T3	0								
2014	T4	1	0	0	0	0	0	0	ND	0
2015	T1	0								
2015	T2	0								
2015	T3	0								
2015	T4	0								
2016	T1	1	0	0	0	0	0	0	ND	0
2016	T2	2	0	0	0	0	50	0	50	0
2016	T3	2	0	0	0	0	0	50	0	0
2016	T4	2	0	0	0	0	50	50	50	0
2017	T1	0								
2017	T2	0								
2017	T3	0								
2017	T4	3	0	0	0	0	33	0	33	0
2018	T1	0								
2018	T2	0								
2018	T3	0								
2018	T4	2	0	0	0	0	0	0	0	0

Table S13. Number of isolates (N) and resistance rate (%) of *Serratia* spp. in the no SDD-ICU.

Year	Trimester	N	Cefepime	Cefotaxime	Ceftazidime	Ciprofloxacin	Gentamycin	Levofloxacin	Piperacillin/ tazobactam
2014	T1	0							
2014	T2	0							
2014	T3	0							
2014	T4	0							
2015	T1	1	0	0	0	0	0	ND	0
2015	T2	1	0	0	0	0	0	ND	0
2015	T3	1	0	0	0	0	0	ND	0
2015	T4	0							
2016	T1	3	0	0	0	0	0	ND	0
2016	T2	0							
2016	T3	1	0	0	0	0	0	0	0
2016	T4	2	0	0	0	0	0	0	0
2017	T1	0							
2017	T2	1	0	100	100	100	100	100	0
2017	T3	0							
2017	T4	2	0	0	0	0	0	0	0
2018	T1	2	0	0	0	0	0	0	0
2018	T2	1	0	0	0	0	0	0	0
2018	T3	1	0	100	0	0	0	0	0
2018	T4	0							

Table S14. Number of isolates (N) and resistance rate (%) of *P. aeruginosa* in the no SDD-ICU.

Year	Trimester	N	Amikacin	Cefepime	Ceftazidime	Ciprofloxacin	Colistin	Imipenem	Levofloxacin	Meropenem	Piperacillin/ tazobactam	Tobramycin	Aztreonam
2014	T1	0											
2014	T2	0											
2014	T3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2014	T4	10	0	0	20	30	13	40	38	25	20	20	30
2015	T1	7	14	0	14	71	0	71	71	29	14	71	14
2015	T2	9	0	0	0	78	0	78	78	22	22	78	11
2015	T3	7	0	0	14	29	0	29	33	33	0	29	14
2015	T4	7	29	14	29	71	17	86	67	67	14	57	29
2016	T1	8	0	0	13	75	0	50	75	25	13	50	0
2016	T2	1	0	100	100	100	0	100	100	0	100	100	0
2016	T3	4	0	0	0	25	0	25	25	25	25	25	0
2016	T4	8	13	25	25	25	25	50	25	38	0	13	25
2017	T1	7	0	0	0	43	0	29	43	14	0	43	0
2017	T2	6	0	0	33	83	33	67	83	50	17	83	0
2017	T3	91	0	0	8	31	15	47	39	31	8	31	31
2017	T4	6	0	0	17	67	17	83	67	50	33	67	0
2018	T1	5	0	0	0	40	20	0	60	20	0	0	20
2018	T2	6	0	0	0	33	33	50	50	50	0	33	ND
2018	T3	4	0	0	0	75	0	75	75	50	0	50	ND
2018	T4	4	0	25	25	75	0	100	75	75	25	75	ND

Table S15. Number of isolates (N) and resistance rate (%) of *E. faecalis* in the no SDD-ICU.

Year	Trimester	N	High concentration Of gentamycin (500 mg/L)	High concentration of streptomycin (1000 mg/L)	Vancomycin	Daptomycin	Linezolid	Tigecycline
2014	T1	0						
2014	T2	0						
2014	T3	1	0	0	0	0	0	ND
2014	T4	4	25	25	0	0	0	ND
2015	T1	3	0	0	0	0	0	ND
2015	T2	4	0	25	0	0	0	ND
2015	T3	7	67	67	0	0	0	ND
2015	T4	5	60	40	0	0	0	ND
2016	T1	4	25	25	0	0	0	ND
2016	T2	6	33	50	0	0	0	ND
2016	T3	3	0	0	0	0	0	ND
2016	T4	9	44	33	0	0	0	ND
2017	T1	2	0	50	0	0	0	ND
2017	T2	5	40	0	0	0	0	ND
2017	T3	4	25	25	0	0	0	ND
2017	T4	5	0	40	0	0	0	ND
2018	T1	7	14	29	0	14	0	ND
2018	T2	5	40	0	0	100	0	ND
2018	T3	3	0	0	0	100	0	ND
2018	T4	5	0	0	0	100	0	ND



Table S16. Number of isolates (N) and resistance rate (%) of *E. faecium* in the no SDD-ICU.

Year	Trimester	N	High concentration of gentamycin (500 mg/L)	High concentration of streptomycin (1000 mg/L)	Vancomycin	Daptomycin	Linezolid	Tigecycline
2014	T1	0						
2014	T2	0						
2014	T3	0						
2014	T4	4	25	75	0	0	0	0
2015	T1	4	33	67	0	0	0	0
2015	T2	2	0	100	0	0	0	ND
2015	T3	2	0	50	0	0	0	ND
2015	T4	2	0	100	0	0	0	ND
2016	T1	5	0	60	0	0	0	ND
2016	T2	3	0	100	0	33	0	ND
2016	T3	2	0	50	0	0	0	ND
2016	T4	6	33	83	0	17	0	ND
2017	T1	5	0	80	0	20	0	ND
2017	T2	1	0	100	0	0	0	ND
2017	T3	5	0	40	0	40	0	ND
2017	T4	7	17	50	0	0	0	ND
2018	T1	4	25	75	0	25	0	ND
2018	T2	1	100	0	0	100	0	ND
2018	T3	1	0	0	0	100	0	ND
2018	T4	2	0	100	0	100	0	ND

Table S17. Number of isolates (N) and resistance rate (%) of *S. aureus* in the no SDD-ICU.

Year	Trimester	N	Cloxacillin	Vancomycin	Daptomycin	Linezolid	Tigecycline
2014	T1	0					
2014	T2	0					
2014	T3	0					
2014	T4	3	33	0	0	0	0
2015	T1	4	25	0	0	0	0
2015	T2	2	50	0	0	0	0
2015	T3	7	14	0	0	0	0
2015	T4	5	40	0	0	0	0
2016	T1	6	50	0	0	0	0
2016	T2	11	9	0	0	0	0
2016	T3	8	13	0	0	0	0
2016	T4	5	40	0	0	0	ND
2017	T1	8	13	0	0	0	0
2017	T2	3	0	0	0	0	ND
2017	T3	5	40	0	0	0	ND
2017	T4	8	25	0	0	0	ND
2018	T1	6	33	0	0	0	ND
2018	T2	3	33	0	0	0	ND
2018	T3	7	43	14	0	14	ND
2018	T4	5	20	0	0	0	ND

Table S18. Number of isolates (N) and resistance rate (%) of CoNS in the no SDD-ICU.

Year	Trimester	N	Cloxacillin	Vancomycin	Daptomycin	Linezolid	Tigecycline
2014	T1	0					
2014	T2	0					
2014	T3	1	100	0	0	0	0
2014	T4	4	100	0	0	0	ND
2015	T1	0					
2015	T2	2	50	0	0	0	ND
2015	T3	3	67	0	0	0	ND
2015	T4	2	50	0	0	0	ND
2016	T1	3	100	0	0	0	ND
2016	T2	4	50	0	0	25	ND
2016	T3	2	100	0	0	50	ND
2016	T4	1	100	0	0	0	ND
2017	T1	4	75	0	0	25	ND
2017	T2	3	100	0	0	0	ND
2017	T3	9	78	11	0	22	0
2017	T4	5	100	0	0	0	ND
2018	T1	5	80	0	0	20	ND
2018	T2	6	67	0	0	17	ND
2018	T3	1	100	0	0	100	ND
2018	T4	3	67	0	0	67	ND

# IV) DISCUSIÓN





La prevención y el tratamiento de las infecciones de los pacientes durante su estancia en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) es un gran reto que complica el manejo de los pacientes críticos. El objetivo de la descontaminación digestiva selectiva (DDS) es prevenir las infecciones secundarias disminuyendo los microorganismos potencialmente patógenos del tracto digestivo y respiratorio. Esta intervención ha sido ampliamente estudiada en ensayos clínicos y ha demostrado ser efectiva en la prevención de la infección y en la reducción de la mortalidad<sup>1</sup>. A pesar de los beneficios demostrados de la DDS, todavía suscita controversia entre los clínicos intensivistas, siendo la principal preocupación la aparición o selección de bacterias resistentes. A pesar de las evidencias, el efecto de la DDS en la tasa de resistencia a los antimicrobianos no está lo suficientemente estudiado, y los estudios existentes no han respondido a la pregunta de cómo afecta la DDS a la tasa de resistencias en la UCI a lo largo del tiempo<sup>2</sup>.

La mayoría de los estudios que se han realizado para evaluar el efecto de la DDS en la resistencia antimicrobiana provienen de los Países Bajos, que tienen baja prevalencia de resistencia antimicrobiana. Sin embargo, está menos estudiado en países con niveles elevados de resistencia a antimicrobianos, como son los países del sur de Europa<sup>3</sup>.

Teniendo en cuenta estas consideraciones, el objetivo principal de esta tesis doctoral ha sido evaluar si la DDS, implantada en una de las UCI del Hospital Universitario de Álava (HUA), podría relacionarse con cambios en la resistencia a los antibióticos utilizados para tratar las infecciones en los pacientes críticos.

En un primer estudio<sup>4</sup>, comparamos las tendencias en la sensibilidad antimicrobiana antes y después de la implantación de la DDS (año 2002), en una de las UCI del HUA. La DDS se implantó en esta UCI debido a la alta prevalencia de infecciones debidas a *Acinetobacter baumannii* multirresistente. Actualmente, este microorganismo apenas es responsable de infecciones en los pacientes críticos de la UCI. Analizamos los datos de sensibilidad trimestrales desde 1998 hasta 2013 para 48 combinaciones antibiótico/microorganismo utilizando un modelo dinámico lineal

---

<sup>1</sup> Buitinck SH, Jansen R, Bosman RJ, et al. Eradication of Resistant and Susceptible Aerobic Gram-Negative Bacteria From the Digestive Tract in Critically Ill Patients; an Observational Cohort Study. *Front Microbiol.* 2022 Feb 3;12:779805.

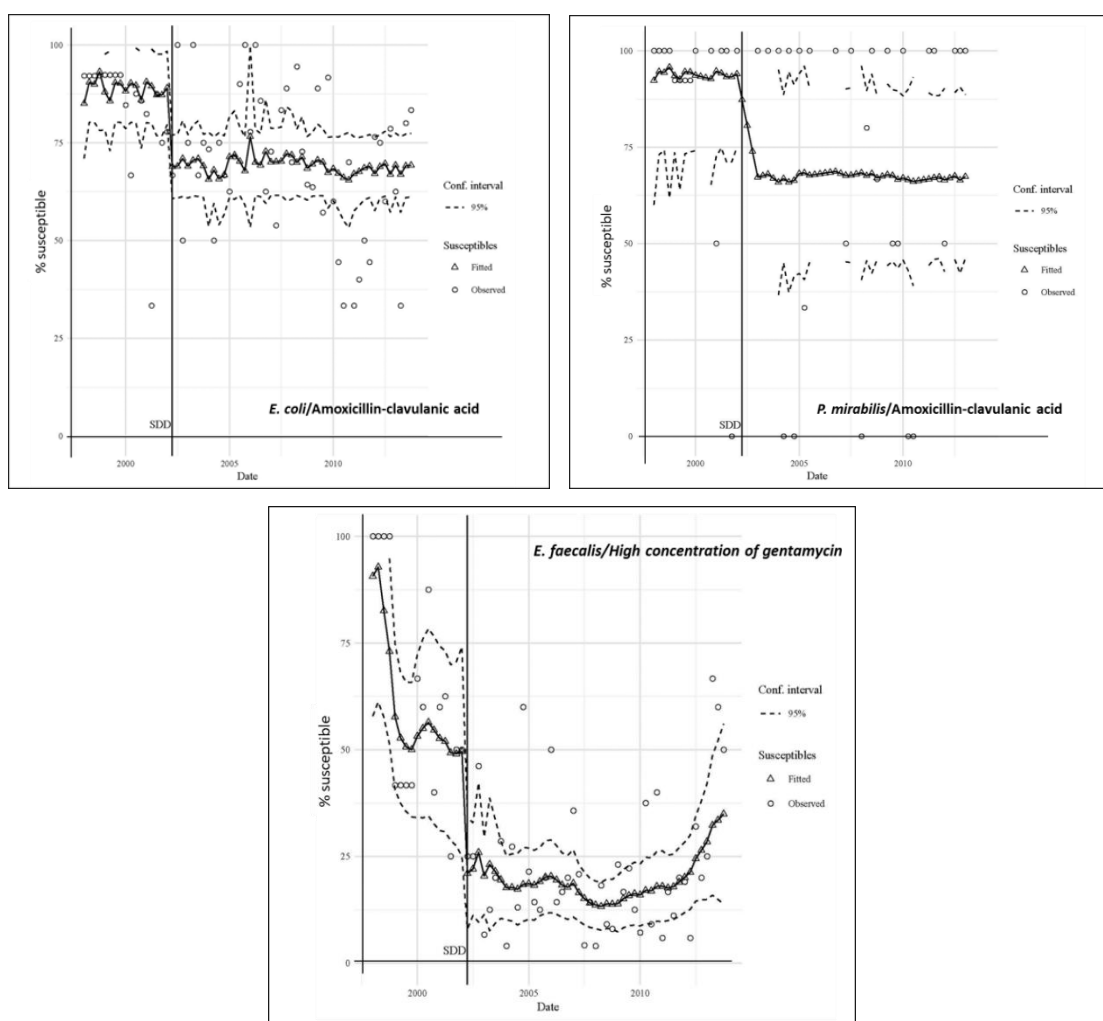
<sup>2</sup> Daneman N, Sarwar S, Fowler RA, et al. Effect of selective decontamination on antimicrobial resistance in intensive care units: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2013; 13: 328-41.

<sup>3</sup> Houben AJ, Oostdijk EA, van der Voort PH, et al. 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.

<sup>4</sup> Lloréns-Villar Y, Tusell F, Canut A, et al. Antibiotic susceptibility trend before and after long-term use of selective digestive decontamination: a 16 year ecological study. *J Antimicrob Chemother.* 2019 Aug 1;74(8):2289-2294

de series interrumpidas, introduciendo la DDS como intervención. El modelo incluyó además el número de aislados y el consumo de antibiótico (dosis diaria definida/100 pacientes-día).

Entre todas las combinaciones estudiadas, únicamente se detectaron diferencias en la sensibilidad de *Escherichia coli* y *Proteus mirabilis* a amoxicilina/clavulánico, y de *Enterococcus faecalis* a elevadas concentraciones de gentamicina. En los tres casos, se detectó una disminución de la sensibilidad después de la implantación de la DDS. En la Figura 1 se muestran estos resultados.



**Figura 1.** Sensibilidad predicha y observada de *E. coli* y *P. mirabilis* a amoxicilina/clavulánico y de *E. faecalis* a elevadas concentraciones de gentamicina antes y después de la implantación de la DDS.

Se sabe que la DDS facilita la selección y la transmisión de enterococos a nivel hospitalario<sup>5,6</sup> y este hecho puede justificar la disminución de la sensibilidad de *E. faecalis* a gentamicina a altas

dosis; de hecho, en un estudio previo, se detectó un clon dominante y epidémico (ST6) en esta UCI<sup>7</sup>.

En los últimos años, se ha observado un aumento en la tasa de resistencia de aislados de *E. coli* a amoxicilina/clavulánico en Europa<sup>8</sup>, incluida España<sup>9</sup>, que se ha relacionado con el aumento en el consumo de este antibiótico. Teniendo esto en cuenta, la disminución de la sensibilidad de *E. coli* a amoxicilina/clavulánico puede ser explicada por el aumento en el consumo de este antibiótico en la comunidad, y no sólo por la introducción de la DDS. Además, el consumo de betalactámicos en la UCI fue menor en el periodo post-DDS que en el periodo pre-DDS, por lo que la disminución de la sensibilidad de *E. coli* no puede ser explicada por la utilización de betalactámicos.

La resistencia de *P. mirabilis* a los betalactámicos ha aumentado en los últimos años en varios países<sup>10</sup>. Aunque en nuestro estudio la disminución de la sensibilidad de *P. mirabilis* a amoxicilina/clavulánico en el periodo post-DDS resultó significativa, el nivel de significación fue muy cercano a 0.05; además, el número de aislados fue muy bajo. Por ello, este resultado hay que tomarlo con cierta reserva.

Para el resto de las combinaciones microorganismo/antimicrobiano no se detectaron cambios en la sensibilidad después de la introducción de la DDS. Además, no se encontraron tendencias en la tasa de adquisición de resistencias en el periodo post-DDS, lo que confirma que esta no contribuye a la propagación de aislados resistentes. Es importante tener en cuenta que en el periodo post-DDS se implantaron otras intervenciones que también afectan a las tasas de sensibilidad, como fueron la Norma Internacional ISO 9001:2000 en el año 2005, el proyecto Bacteriemia Zero en el año 2009<sup>11</sup> y el proyecto Neumonía Zero en el año 2011<sup>12</sup>.

---

<sup>5</sup> Van der Bij AK, Frentz D, Bonten MJ, et al. Gram-positive cocci in Dutch ICUs with and without selective decontamination of the oropharyngeal and digestive tract: a retrospective database analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2016;71:816-20.

<sup>6</sup> Zarrilli R, Tripodi MF, Di Popolo A, et al. Molecular epidemiology of high-level aminoglycoside-resistant enterococci isolated from patients in a university hospital in southern Italy. *J Antimicrob Chemother.* 2005; 56: 827-35.

<sup>7</sup> Muruzábal-Lecumberri I, Girbau C, Canut A, et al. Spread of an *Enterococcus faecalis* sequence type 6 (CC2) clone in patients undergoing selective decontamination of the digestive tract. *APMIS.* 2015; 123: 245-51.

<sup>8</sup> Rodríguez-Baño J, Oteo J, Ortega A, et al. Epidemiological and clinical complexity of amoxicillin-clavulanate-resistant *Escherichia coli*. *J Clin Microbiol.* 2013; 51: 2414-7.

<sup>9</sup> Ortega A, Oteo J, Aranzamendi-Zaldumbide M, et al. Spanish multicenter study of the epidemiology and mechanisms of amoxicillin-clavulanate resistance in *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012; 56: 3576-81.

<sup>10</sup> Aragón LM, Mirelis B, Miró E, et al. Increase in beta-lactam-resistant *Proteus mirabilis* strains due to CTX-M- and CMY-type as well as new VEB- and inhibitor-resistant TEM-type beta-lactamases. *J Antimicrob Chemother.* 2008; 61: 1029-32.

<sup>11</sup> Palomar M, Álvarez-Lerma F, Riera A, et al. Impact of a national multimodal intervention to prevent catheter-related bloodstream infection in the ICU: the Spanish experience. *Crit Care Med.* 2013; 41: 2364-72.



Contrariamente a lo publicado en otros estudios<sup>13</sup>, no se detectaron tendencias en el número de aislados tras la implantación de la DDS, ni de microorganismos Gram-negativos ni de Gram-positivos, incluidos *Enterococcus* y *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM). El consumo de antimicrobianos en la UCI fue menor en el periodo post-DDS y no aumentó con el tiempo. Estos resultados están en consonancia con un estudio llevado a cabo por Daneman et al<sup>2</sup> en UCI holandesas, quienes postulan que, con la DDS, la necesidad de antibióticos podría disminuir.

Finalmente comparamos las tasas de sensibilidad de la UCI con los datos recogidos en el registro nacional ENVIN-HELICS del año 2013. Este incluye los datos de 192 UCI, de las cuales menos del 5% aplican la DDS, por lo que fue considerada como referencia de UCI sin DDS<sup>14</sup>. En general, los porcentajes de sensibilidad de los aislados de la UCI del HUA fueron similares o incluso mayores que los de los aislados en las UCI españolas. Únicamente la sensibilidad de *E. faecium* frente a altas concentraciones de estreptomocina fue menor en la UCI de nuestro hospital (50% versus 69%).

En conclusión, nuestro primer estudio revela que no hay, en general, cambios relevantes en la sensibilidad a los antimicrobianos de los aislados en la UCI después de la implantación de la DDS. Además, las tasas de sensibilidad no fueron inferiores a las de las UCI españolas sin DDS.

Una importante limitación de nuestro estudio es que es retrospectivo y realizado en una única institución. De hecho, una de las principales razones que contribuyen a la falta de consenso sobre la utilidad de la DDS es que no hay estudios bien diseñados para evaluar su efecto sobre el posible desarrollo de cepas resistentes. En este sentido, se da una gran variabilidad en el diseño de los diferentes estudios publicados, y en general no se incluyen UCI sin protocolo DDS que puedan servir como control.

---

<sup>12</sup> Ochoa-Ardila 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.

<sup>13</sup> Sánchez-Ramírez C, Hípola-Escalada S, Cabrera-Santana M, et al. Long-term use of selective digestive decontamination in an ICU highly endemic for bacterial resistance. *Crit Care.* 2018; 22: 141.

<sup>14</sup> ENVIN-HELICS. Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC). Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas. Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial en UCI. Report of 2014. <http://hws.vhebron.net/envin-helics>.

Por ello, realizamos un segundo estudio observacional y retrospectivo, en el que comparamos las tasas de resistencia de las dos UCI del HUA, ya que solo en una de ellas se ha implantado la DDS. Para ello, analizamos los datos trimestrales entre 2014 y 2018 de resistencia de 45 combinaciones microorganismo-antimicrobiano. Debido al bajo número de aislados de *Acinetobacter*, no incluimos este microorganismo en este segundo trabajo. Al igual que en el estudio anterior, analizamos también los datos de consumo de los antibióticos en las dos UCI. Es importante tener en cuenta que las dos UCI reciben un perfil de pacientes diferente, por lo que la comparación tiene ciertas limitaciones ya que la UCI sin DDS no puede ser considerada estrictamente como grupo control. De acuerdo a los criterios de admisión, los pacientes traumatológicos, neuroquirúrgicos y con derivaciones ventriculoperitoneales son ingresados en la UCI con protocolo de DDS. Estos pacientes con frecuencia requieren ventilación mecánica prolongada y por ello, se pueden beneficiar del protocolo de la DDS. Por el contrario, los pacientes quirúrgicos de cirugía general digestiva son ingresados en la UCI sin protocolo de DDS. Esta diferencia en el perfil de pacientes va a condicionar el tipo de infección y los microorganismos que las causan<sup>15</sup>. Por otro lado, la aplicación o no de la DDS también va a afectar a la circulación de microorganismos en la UCI.

Los antibióticos utilizados en el protocolo de la DDS no cubren la mayoría de las bacterias Gram-positivas y varios estudios han demostrado un incremento en las tasas de colonización e infección con enterococos y SARM<sup>16,17</sup>. En concordancia con este hecho, detectamos un mayor número de aislados de *E. faecalis* y *S. aureus* en la UCI con DDS y una disminución en el número de aislados de *E. faecium*. Estos resultados son similares a los obtenidos en un estudio llevado a cabo por Van der Bij<sup>5</sup> en UCI holandesas con y sin protocolo de DDS, donde se demostraba que la DDS y la descontaminación orofaríngea selectiva (DOS) estaban asociada a un aumento en el número de aislados de *S. aureus* y *E. faecalis* en muestras respiratorias; además, en ausencia de DDS/DOS, observaron un aumento del número de aislados de *E. faecium*.

Directamente relacionado con el protocolo de la DDS, el consumo total de gentamicina, tobramicina y colistina fue mucho mayor en la UCI con protocolo de DDS que en la UCI sin

---

<sup>15</sup> Wittekamp BHJ, Oostdijk EAN, Cuthbertson BH, et al. Selective decontamination of the digestive tract (SDD) in critically ill patients: a narrative review. *Intensive Care Med.* 2020 Feb;46(2):343-349.

<sup>16</sup> Bonten MJ. Selective digestive tract decontamination--will it prevent infection with multidrug-resistant gram-negative pathogens but still be applicable in institutions where methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant enterococci are endemic? *Clin Infect Dis.* 2006 Sep 1;43 Suppl 2:S70-4.

<sup>17</sup> Bello Gonzalez TDJ, Pham P, Top J, et al. Characterization of *Enterococcus* Isolates Colonizing the Intestinal Tract of Intensive Care Unit Patients Receiving Selective Digestive Decontamination. *Front Microbiol.* 2017 Aug 28;8:1596.

protocolo de DDS. Además, el cambio en la formulación del protocolo de la DDS en el año 2017 (la gentamicina fue sustituida por la tobramicina) explica el aumento significativo en el consumo de tobramicina y la disminución significativa en el consumo de gentamicina en esta UCI. En el caso de ceftriaxona, la diferencia en el consumo entre las UCI fue menor; aunque el consumo (expresado en DDD/100 estancias/día) fue similar en ambas, el consumo relativo al consumo total de antimicrobianos fue mayor en la UCI con DDS (15% vs 12%). La diferencia en el consumo puede estar relacionada con la selección de enterococos debido al protocolo de la DDS, como se ha mencionado anteriormente. En otros países con prevalencia moderada-alta de *Enterobacterales* resistentes a cefalosporinas de tercera generación, la cefalosporina intravenosa no se utilizaba como profilaxis en el protocolo de la DDS, ya que se consideraba inapropiada<sup>18</sup>. En la UCI con protocolo DDS del HUA, la tasa de resistencia de *Enterobacterales* a ceftriaxona es bajo, aproximadamente el 10%, y por ello, sí está incluida en el protocolo de la DDS y es administrada por vía intravenosa durante los primeros 3 días de estancia en la UCI.

La diferencia en el consumo de antimicrobianos entre ambas UCI también está relacionada con el tipo de paciente y el tipo de infección<sup>19</sup>. Por un lado, y de acuerdo a los criterios de admisión, los pacientes sometidos a cirugía gastrointestinal son admitidos en la UCI sin protocolo DDS y debido al alto riesgo que presentan de sufrir una infección abdominal, el consumo de antimicrobianos indicados para este tipo de infecciones es más elevado en esta UCI. En este sentido, la mayor diferencia detectada fue para piperacilina/tazobactam y levofloxacino. Por el contrario, las infecciones por microorganismos Gram-positivos son más frecuentes en la UCI con protocolo de DDS, donde ingresan los pacientes traumáticos y neuroquirúrgicos, y por ello, antimicrobianos como la cloxacilina y las cefalosporinas, fueron más prescritas en esta UCI.

---

<sup>18</sup> Wittekamp BH, Plantinga NL, Cooper BS, et al. Decontamination strategies and bloodstream infections with antibiotic-resistant microorganisms in ventilated patients: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2018

<sup>19</sup> Maortua H, Canut A, Ibáñez B, et al. Relación entre la resistencia bacteriana intrahospitalaria y el consumo de antimicrobianos durante un período de 13 años [Relationship between in-hospital bacterial resistance and antimicrobial use over a 13-year period]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009 Oct;27(8):441-8. Spanish.

Linezolid y meropenem fueron muy utilizados en ambas UCI. Por un lado, los intensivistas prefieren prescribir linezolid antes que otros antibióticos como la vancomicina para el tratamiento de infecciones producidas por bacterias Gram-positivas porque produce menos efectos adversos. Respecto a meropenem, su uso está relacionado con la prevalencia de infecciones debidas a *P. aeruginosa*, un microorganismo que tiene una alta capacidad para adquirir nuevos mecanismos de resistencia en condiciones de presión selectiva antibiótica<sup>20,21</sup>. De hecho, la resistencia de *P. aeruginosa* a las carbapenemas se ha convertido en un problema a nivel mundial y se sabe que está asociado al uso de carbapenemas. La elevada prescripción de meropenem en ambas UCI puede estar relacionada con la alta prevalencia en nuestra región de *P. aeruginosa* multirresistente, como demostró un estudio nacional, que reveló una alta prevalencia de clones multirresistentes (MDR) y extremadamente resistentes (XDR), con diferencias notables entre regiones españolas, incluida la producción de carbapenemasas, cuya detección es necesaria para guiar la terapia antimicrobiana<sup>22</sup>. En otro estudio, llevado a cabo en varias UCI españolas desde el año 2007 al año 2016 también se detectó un aumento significativo en la resistencia de *P. aeruginosa* a meropenem, a pesar del descenso en su consumo<sup>23</sup>. En nuestro estudio, en la UCI sin protocolo DDS se detectó un aumento de la resistencia de *P. aeruginosa* a meropenem, que no se detectó en la UCI con DDS. Esta diferencia entre las dos UCI no se puede asociar al consumo de este antibiótico, ya que fue similar en ambas.

En la UCI con protocolo DDS, el análisis de las tendencias de consumo detectó una disminución significativa en el consumo de amikacina y de piperacilina/tazobactam, y un aumento significativo en el consumo de ceftazidima, que está relacionado con el incremento de aislados de *Enterobacterales* en esta UCI. Por el contrario, en la UCI sin protocolo DDS, detectamos un aumento significativo del consumo de aztreonam, daptomicina, linezolid, meropenem, betalactámicos y del consumo total de todos los antimicrobianos. El incremento en el consumo de linezolid y daptomicina, indicados para el tratamiento de infecciones por microorganismos Gram-positivos, puede ser debido a la introducción de medicamentos genéricos en la Guía Farmacoterapéutica del hospital, linezolid en el año 2015 y daptomicina en el año 2018. El

---

<sup>20</sup> Strateva T, Yordanov D. Pseudomonas aeruginosa - a phenomenon of bacterial resistance. *J Med Microbiol*. 2009 Sep;58(Pt 9):1133-1148.

<sup>21</sup> Mesaros N, Nordmann P, Plésiat P, et al. Pseudomonas aeruginosa: resistance and therapeutic options at the turn of the new millennium. *Clin Microbiol Infect*. 2007 Jun;13(6):560-78.

<sup>22</sup> Del Barrio-Tofiño E, Zamorano L, Cortes-Lara S, et al; GEMARA-SEIMC/REIPI Pseudomonas study Group. Spanish nationwide survey on Pseudomonas aeruginosa antimicrobial resistance mechanisms and epidemiology. *J Antimicrob Chemother*. 2019 Jul 1;74(7):1825-1835.

<sup>23</sup> Álvarez-Lerma F, Olaechea-Astigarraga P, Gimeno R, et al; ENVIN-HELICS Study Group. Changes of resistance rates in Pseudomonas aeruginosa strains are unrelated to antimicrobial consumption in ICU populations with invasive device-related infection. *Med Intensiva (Engl Ed)*. 2020 Oct;44(7):399-408. English, Spanish.

aumento en la prescripción de estos antibióticos después de la comercialización de genéricos se ha detectado también en otros estudios<sup>24</sup>. En la UCI sin protocolo DDS, hubo un aumento significativo en el consumo de betalactámicos y en el consumo global de antimicrobianos, mientras que en la UCI con protocolo DDS el consumo total de antimicrobianos se mantuvo constante. Por tanto, en este segundo estudio se confirma que con la DDS, las necesidades de antibióticos pueden disminuir.

En la UCI con protocolo DDS, se detectó una reducción significativa de la resistencia de *E. coli* a amoxicilina/clavulánico, que no se dio en la UCI sin protocolo DDS; esto, al igual que ocurre en otros estudios, podría deberse a la exposición previa de piperacilina/tazobactam<sup>25</sup>. De hecho, la disminución de la resistencia de *E. coli* a amoxicilina/clavulánico en la UCI con protocolo DDS puede estar relacionada con la reducción significativa en el consumo de piperacilina/tazobactam en esta UCI.

La reducción significativa de la resistencia de *E. faecalis* a elevadas concentraciones de gentamicina (500 mg/L) y estreptomina (1000 mg/L) en la UCI con protocolo de DDS está probablemente relacionada con el cambio de gentamicina por tobramicina en el protocolo DDS. En cualquier caso, ya habíamos detectado en el estudio anterior<sup>4</sup>, que en los últimos años del periodo post-DDS, la sensibilidad de *E. faecalis* a elevadas concentraciones de gentamicina se incrementó (figura 1).

El aumento significativo de la resistencia de *E. coli* a levofloxacino en la UCI sin protocolo DDS se puede relacionar con el incremento significativo del uso de este antibiótico<sup>26</sup>, aunque atendiendo al nivel de significación estadística (0.045), este resultado se debe interpretar con precaución. En esta UCI también hubo un aumento significativo de la resistencia de *K. pneumoniae* a cefotaxima y a ceftazidima, no observado en la UCI con protocolo DDS. El elevado consumo de fluorquinolonas en esta UCI podría en parte, explicar este resultado, ya que es conocido que el

---

<sup>24</sup> Pham TT, Mabrut E, Cochard P, et al. Cost of off-label antibiotic therapy for bone and joint infections: a 6-year prospective monocentric observational cohort study in a referral centre for management of complex osteo-articular infections. *J Bone Jt Infect.* 2021 Sep 7;6(8):337-346

<sup>25</sup> Rodríguez-Baño J, Oteo J, Ortega A, et al. Epidemiological and clinical complexity of amoxicillin-clavulanate-resistant *Escherichia coli*. *J Clin Microbiol.* 2013;51:2414-7.

<sup>26</sup> Stone GG, Hackel MA. Antimicrobial activity of ceftazidime-avibactam and comparators against levofloxacin-resistant *Escherichia coli* collected from four geographic regions, 2012-2018. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2022 Mar 21;21(1):13.

<sup>27</sup> Marques C, Belas A, Aboim C, et al. Evidence of Sharing of *Klebsiella pneumoniae* Strains between Healthy Companion Animals and Cohabiting Humans. *J Clin Microbiol.* 2019; 57(6)

consumo de estos antibióticos está asociado con el desarrollo de betalactamasas de espectro extendido (BLEE)<sup>27</sup>.

Durante los últimos años, la propagación de aislados de *K. pneumoniae* resistentes a cefalosporinas de amplio espectro, a carbapenemas y a colistina está reduciendo las opciones de tratamiento de las infecciones<sup>28</sup>. La DDS ha demostrado ser efectiva para controlar la colonización por bacterias productoras de BLEE<sup>29</sup>, que es el principal mecanismo de resistencia de *K. pneumoniae*, por lo que el aumento significativo de la resistencia de *K. pneumoniae* a cefotaxima y a ceftazidima en la UCI sin DDS durante el periodo de estudio podría controlarse con la implantación de la DDS.

La resistencia de *E. faecalis* y *E. faecium* a daptomicina y/o a linezolid está aumentado de forma global<sup>30</sup>. En las dos UCI se observó un aumento significativo de la resistencia de *E. faecalis* y *E. faecium* a daptomicina, que no puede ser explicada únicamente por el consumo, ya que aunque en la UCI sin protocolo DDS sí hubo un aumento significativo del uso de este antibiótico, en la UCI con protocolo DDS permaneció estable. Con respecto a linezolid, sólo detectamos un aumento significativo de la resistencia de *Staphylococcus* coagulasa negativo (CoNS) en la UCI sin protocolo DDS, donde hubo un aumento significativo en su consumo. Aunque linezolid no está aprobado para el tratamiento de infecciones por CoNS, es ampliamente utilizado como indicación off-label para el tratamiento de meningitis, ventriculitis, osteomielitis e infecciones protésicas producidas por CoNS, lo que puede promover la aparición de resistencias<sup>31</sup>.

---

<sup>27</sup> Marques C, Belas A, Aboim C, et al. Evidence of Sharing of *Klebsiella pneumoniae* Strains between Healthy Companion Animals and Cohabiting Humans. *J Clin Microbiol.* 2019; 57(6)

<sup>28</sup> Carvalho I, Chenouf NS, Carvalho JA, et al. Multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* harboring extended spectrum  $\beta$ -lactamase encoding genes isolated from human septicemias. *PLoS One.* 2021 May 4;16(5):e0250525

<sup>29</sup> Zandstra D, Abecasis F, Taylor N, et al. For control of colonisation with extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing bacteria, SDD does work. *Intensive Care Med.* 2013 Mar;39(3):539.

<sup>30</sup> Gargis AS, Spicer LM, Kent AG, et al. Sentinel Surveillance Reveals Emerging Daptomycin-Resistant ST736 *Enterococcus faecium* and Multiple Mechanisms of Linezolid Resistance in Enterococci in the United States. *Front Microbiol.* 2022 Feb 1;12:807398.

<sup>31</sup> Gostev V, Leyn S, Kruglov A, et al. Global Expansion of Linezolid-Resistant Coagulase-Negative Staphylococci. *Front Microbiol.* 2021 Sep 13;12:661798.

Finalmente, y al igual que en el estudio anterior, comparamos las tasas de resistencia de ambas UCI de nuestro hospital con los datos recogidos en el registro nacional ENVIN-HELICS<sup>32</sup> del año 2018 (datos de 219 UCI, con menos del 5% con protocolo DDS).

En general, en la UCI con protocolo de DDS los porcentajes de resistencia son inferiores o similares a los de la UCI sin protocolo DDS y a los del registro nacional, entre otros, la resistencia de *E. coli* a amoxicilina/clavulánico, cefepima, cefotaxima, ciprofloxacino y levofloxacino, o la resistencia de *K. pneumoniae* a cefotaxima y a ceftazidima. Estos resultados también confirman que con el protocolo DDS, no aumentó la resistencia a los antimicrobianos. Hemos confirmado también la elevada tasa de resistencia de *P. aeruginosa* a meropenem en ambas UCI, superior a la media de las UCI españolas, que se debe a la alta prevalencia en nuestra área geográfica del secuenciotipo ST175. Por el contrario, la resistencia de *P. aeruginosa* a piperacilina/tazobactam fue menor en ambas UCI del HUA que la resistencia recogida en el informe ENVIN-HELICS. En relación con *S. aureus*, la resistencia a cloxacilina fue similar en la UCI con protocolo DDS y en el registro nacional, e inferior a la de la UCI sin DDS. Esto podría ser explicado, al menos en parte, por el efecto de la DDS en el control de SARM. Algo similar se observó con la resistencia de CoNS a linezolid, que se puede relacionar con la capacidad elevada de estos microorganismos para desarrollar resistencia después de la exposición al mismo<sup>33</sup>.

A pesar de que la mayoría de enterococcus son sensibles a daptomicina, en los últimos años ha aumentado la resistencia, especialmente de *E. faecium*, que se ha asociado a la utilización de regímenes de dosificación insuficientes (4-6 mg/kg)<sup>34</sup>. En las dos UCI de nuestro hospital, la resistencia fue mayor que en el registro nacional. Sin embargo, el número de aislados fue muy bajo (<20), por lo que estos datos de resistencia a daptomicina deben ser tomados con cautela.

En conclusión, nuestros resultados confirman que en las UCI del HUA, la DDS no se relaciona con un aumento en la resistencia a los antibióticos. Además, se confirmó un menor consumo global de antibióticos en la UCI con protocolo DDS. El tipo de paciente más que la DDS parece condicionar el perfil de resistencia en cada UCI.

---

<sup>32</sup> ENVIN-HELICS. Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC). Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas. Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial en UCI. Report of 2018. Available from <https://hws.vhebron.net/envin-helics/Help/Informe%20ENVIN-UCI%202018.pdf>. (Accessed 18 March 2021).

<sup>33</sup> Shariati A, Dadashi M, Chegini Z, et al. The global prevalence of Daptomycin, Tigecycline, Quinupristin/Dalfopristin, and Linezolid-resistant *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative staphylococci strains: a systematic review and meta-analysis. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2020 Apr 22;9(1):56.

<sup>34</sup> Avery LM, Kuti JL, Weisser M, et al. Pharmacodynamic Analysis of Daptomycin-treated Enterococcal Bacteremia: It Is Time to Change the Breakpoint. *Clin Infect Dis*. 2019 May 2;68(10):1650-1657.

# V) CONCLUSIONES







1. Tras la implantación del protocolo DDS en una de las dos UCI del Hospital Universitario de Álava (HUA) únicamente se detectaron diferencias en la sensibilidad de *E. coli* y *P. mirabilis* a amoxicilina/clavulánico y de *E. faecalis* a elevadas concentraciones de gentamicina. La disminución de la sensibilidad de *E. coli* y *P. mirabilis* a amoxicilina/clavulánico puede ser explicada por el aumento del consumo global de este antibiótico a nivel comunitario y hospitalario. La disminución de la sensibilidad de *E. faecalis* a elevadas concentraciones de gentamicina puede ser debido al efecto de la DDS, ya que esta técnica facilita la selección y transmisión de enterococos.
2. En el periodo post-DDS no se detectaron tendencias en la tasa de adquisición de resistencias.
3. Linezolid y meropenem fueron prescritos de forma elevada en las dos UCI del HUA. El mayor consumo de piperacilina/tazobactam y levofloxacino en la UCI sin protocolo DDS y de cefalosporinas en la UCI con protocolo DDS están condicionadas por el tipo de paciente ingresado en cada UCI, pacientes con cirugía gastrointestinal en la UCI sin protocolo DDS y pacientes traumáticos y neuroquirúrgicos en la UCI con protocolo DDS.
4. En la UCI con protocolo DDS se detectó una reducción significativa de la resistencia de *E. coli* a amoxicilina/clavulánico que se puede asociar a la disminución significativa del consumo de piperacilina/tazobactam.
5. En la UCI sin protocolo DDS hubo un aumento significativo de la resistencia de *Staphylococcus coagulasa* negativo (CoNS) a linezolid, que podría deberse a su alto consumo. También se detectó un aumento significativo de la resistencia de *E. coli* a levofloxacino, y de *K. pneumoniae* a cefotaxima y a ceftazidima, que podría ser explicado en parte, al elevado consumo de fluoroquinolonas en esta UCI.
6. En ambas UCI hubo un aumento de la resistencia de *E. faecalis* y *E. faecium* a daptomicina. También se confirmó la elevada tasa de resistencia de *P. aeruginosa* a meropenem, superior a la media de las UCI españolas, que se puede relacionar con la prevalencia elevada de secuenciotipos de alto riesgo en nuestra zona geográfica.
7. Las tasas de sensibilidad de los aislados de la UCI fueron similares o incluso mayores que los datos recogidos en el registro nacional ENVIN-HELICS. Únicamente, la sensibilidad de

- E. faecium* frente a concentraciones de estreptomicina fue menor en la UCI de nuestro hospital.
8. Las tasas de resistencia de los aislados de la UCI con protocolo DDS fueron inferiores o similares que las de la UCI sin DDS y las recogidas en el registro nacional ENVIN-HELICS.
  9. La implantación de la DDS no se asoció a un incremento en el perfil de resistencia, pero sí a una disminución del consumo total de antimicrobianos.
  10. El tipo de paciente atendido en cada UCI, más que la DDS, condiciona el perfil de resistencia a los antimicrobianos.

# VI) BIBLIOGRAFÍA





- Aires-de-Sousa M, Lopes E, Gonçalves ML, Pereira AL, et al. Intestinal carriage of extended-spectrum beta-lactamase–producing Enterobacteriaceae at admission in a Portuguese hospital. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2020; 39(4):783–90.
- 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.
- Álvarez-Lerma F, Olaechea-Astigarraga P, Gimeno R, et al; ENVIN-HELICS Study Group. Changes of resistance rates in *Pseudomonas aeruginosa* strains are unrelated to antimicrobial consumption in ICU populations with invasive device-related infection. *Med Intensiva (Engl Ed)*. 2020 Oct;44(7):399-408. English, Spanish.
- Antimicrobial Resistance in the EU/EEA: A One Health Response. 2022. OECD, ECDC, EFSA, EMA.
- Antimicrobial resistance surveillance in Europe. World Health Organization and the European Centre for Disease Prevention and Control, 2022.
- Aragón LM, Mirelis B, Miró E et al. Increase in beta-lactam-resistant *Proteus mirabilis* strains due to CTX-M- and CMY-type as well as new VEB- and inhibitor-resistant TEM-type beta-lactamases. *J Antimicrob Chemother* 2008;61:1029-32.
- Avery LM, Kuti JL, Weisser M, et al. Pharmacodynamic Analysis of Daptomycin-treated Enterococcal Bacteremia: It Is Time to Change the Breakpoint. *Clin Infect Dis.* 2019 May 2;68(10):1650-1657.
- Barsuk AL, Nekaeva ES, Lovtsova LV, Urakov AL. Selective Intestinal Decontamination as a Method for Preventing Infectious Complications (Review). *Sovrem Tekhnologii Med.* 2021;12(6):86-95.
- Bello Gonzalez TDJ, Pham P, Top J, et al. Characterization of Enterococcus Isolates Colonizing the Intestinal Tract of Intensive Care Unit Patients Receiving Selective Digestive Decontamination. *Front Microbiol.* 2017 Aug 28;8:1596
- Blaettler L, Mertz D, Frei R et al. Secular trend and risk factors for antimicrobial resistance in *Escherichia coli* isolates in Switzerland 1997-2007. *Infection* 2009;37:534-9.

- Boak LM, Li J, Spelman D, et al. Successful treatment and cerebrospinal fluid penetration of oral linezolid in a patient with coagulase-negative *Staphylococcus ventriculitis*. *Ann Pharmacother*. 2006 Jul-Aug;40(7-8):1451-5.
- Bonten MJ. Selective digestive tract decontamination--will it prevent infection with multidrug-resistant gram-negative pathogens but still be applicable in institutions where methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant enterococci are endemic? *Clin Infect Dis*. 2006 Sep 1;43 Suppl 2:S70-4.
- Bonten MJM et al. Selective digestive decontamination in patients in intensive care. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* (2000) 46,351-362.
- 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 Jan;51(1):369-72.
- Buitinck SH, Jansen R, Bosman RJ, et al. Eradication of Resistant and Susceptible Aerobic Gram-Negative Bacteria From the Digestive Tract in Critically Ill Patients; an Observational Cohort Study. *Front Microbiol*. 2022 Feb 3;12:779805.
- Cantón R, Cobo J. Consumo de antimicrobianos y resistencia en el hospital: una relación difícil de medir y compleja de interpretar [Hospital antibiotic use and resistance: a relationship that is difficult to measure and complex to interpret]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009 Oct;27(8):437-40. Spanish.
- Carvalho I, Chenouf NS, Carvalho JA, et al. Multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* harboring extended spectrum  $\beta$ -lactamase encoding genes isolated from human septicemias. *PLoS One*. 2021 May 4;16(5):e0250525
- Carvalho I, Silva N., Carrola J., et al. Antibiotic Resistance. JLC and GI editors. *Antibiotic Drug Resistance*. Hoboken: John Wiley & Sons; 2019. p. 239–59.
- Cavalcanti AB1, Lisboa T, Gales AC. Is Selective Digestive Decontamination Useful for Critically Ill Patients? *Shock* 2017;47(1S Suppl 1):52-57.
- Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 28th ed. CLSI Supplement M100. Wayne, PA, USA, 2018.

- Daneman N, Sarwar S, Fowler RA et al. Effect of selective decontamination an antimicrobial resistance in intensive care units: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2013; 13: 328-41.
- de Jonge E, de Wilde RBP, Juffermans NP, et al. Carriage of antibiotic-resistant Gram-negative bacteria after discontinuation of selective decontamination of the digestive tract (SDD) or selective oropharyngeal decontamination (SOD). *Crit Care*. 2018 Sep 29;22(1):243.
- 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 Sep 27;362(9389):1011-6.
- de Smet AM, Bonten MJ, Kluytmans JA. For whom should we use selective decontamination of the digestive tract? *Curr Opin Infect Dis* 2012;25:211-7.
- de Smet AM, Kluytmans JA, Blok HE, et al. Selective digestive tract decontamination and selective oropharyngeal decontamination and antibiotic resistance in patients in intensive-care units: an open-label, clustered group-randomised, crossover study. *Lancet Infect Dis*. 2011 May;11(5):372-80.
- de Smet AM, Kluytmans JA, Cooper BS, et al. Decontamination of the digestive tract and oropharynx in ICU patients. *N Engl J Med*. 2009 Jan 1;360(1):20-31.
- Del Barrio-Tofiño E, Zamorano L, Cortes-Lara S, et al; GEMARA-SEIMC/REIPI Pseudomonas study Group. Spanish nationwide survey on Pseudomonas aeruginosa antimicrobial resistance mechanisms and epidemiology. *J Antimicrob Chemother*. 2019 Jul 1;74(7):1825-1835.
- Dombrowski SU, Prior ME, Duncan E et al. Clinical components and associated behavioural aspects of a complex healthcare intervention: multi-methods study of selective decontamination of the digestive tract in critical care. *Aust Crit Care* 2013;26:173-9.
- ENVIN-HELICS. Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC). Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas. Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial en UCI. Report of 2014. Available from <http://hws.vhebron.net/envin-helics/Help/Informe%20ENVIN-UCI%202014.pdf>. (Accessed 27 Jul 2018).
- ENVIN-HELICS. Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC). Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas. Estudio Nacional de Vigilancia de



Infección Nosocomial en UCI. Report of 2018. Available from <https://hws.vhebron.net/envin-helics/Help/Informe%20ENVIN-UCI%202018.pdf> (Last Accessed 11 April 2022).

- European Centre for Disease Prevention and Control. (2013). Point prevalence survey of healthcare associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals. Stockholm: ECDC. Disponible en Internet en: <http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/healthcare-associated-infections-anti-microbial-use-PPS.pdf>
- European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial consumption in the EU/EEA (ESAC-Net) - Annual Epidemiological Report 2020. Stockholm: ECDC; 2021.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2014. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2015.
- Friedrich LV, White RL, Bosso JA. Impact of use of multiple antimicrobial on changes in susceptibility of gram negative aerobes. *Clin Infect Dis* 1999;28:1017-24.
- García-San Vicente B, Canut A, Labora A, et al. Descontaminación digestiva selectiva: repercusión en la carga de trabajo y el coste del laboratorio de microbiología y tendencias en la resistencia bacteriana [Selective decontamination of the digestive tract: repercussions on microbiology laboratory workload and costs, and antibiotic resistance trends]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010 Feb;28(2):75-81. Spanish
- García-Vázquez E, Albendín H, Hernández-Torres A et al. Risk factors associated to high-level resistance to aminoglycosides. *Rev Esp Quimioter* 2013;26:203-13.
- Gargis AS, Spicer LM, Kent AG, et al. Sentinel Surveillance Reveals Emerging Daptomycin-Resistant ST736 *Enterococcus faecium* and Multiple Mechanisms of Linezolid Resistance in Enterococci in the United States. *Front Microbiol*. 2022 Feb 1;12:807398.
- Global Action Plan on Antimicrobial Resistance. World Health Organization. ISBN:978 92 4 150976 3
- Gostev V, Leyn S, Kruglov A, et al. Global Expansion of Linezolid-Resistant Coagulase-Negative Staphylococci. *Front Microbiol*. 2021 Sep 13;12:661798

- Halaby T, Al Naiemi N, Kluytmans J, et al. Emergence of colistin resistance in Enterobacteriaceae after the introduction of selective digestive tract decontamination in an intensive care unit. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013 Jul;57(7):3224-9.
- Heining A, Meyer E, Schwab F et al. Effects of long-term routine use of selective digestive decontamination on antimicrobial resistance. *Intensive Care medicine* 2006;32:1569-76.
- Helske J. Exponential family state space models in R. *Journal of Statistical Software* 2017;78:1-39.
- Houben AJ, Oostdijk EA, van der Voort PH, et al; 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 Mar;69(3):797-804.
- Huertas Vaquero M, Asencio Egea MA, Carranza González R, et al. Association between antibiotic pressure and the risk of colonization/infection by multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* complex: a time series analysis. *Rev Esp Quimioter.* 2021 Dec;34(6):623-630
- Informe JIACRA ESPAÑA (2018). AEMPS, MSC . Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/laAEMPS/2018/docs/NI-AEMPS\\_9-2018-Informe-Jiacra.pdf](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/laAEMPS/2018/docs/NI-AEMPS_9-2018-Informe-Jiacra.pdf)
- Informe EPINE (2018). Disponible en: <https://epine.es/api/documento-publico/2018%20EPINE%20Informe%20Espa%C3%B1a.pdf/reports-esp>
- Instituto de Salud Carlos III. Vigilancia en Salud Pública, IAAS. Disponible en: <https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Paginas/InfeccionesAsistencia.aspx>
- Kim YA, Park YS, Youk T, et al. Trends in South Korean antimicrobial use and association with changes in *Escherichia coli* resistance rates: 12-year ecological study using a nationwide surveillance and antimicrobial prescription database. *PLoS One.* 2018 Dec 31;13(12):e0209580.
- Krueger WA, Unertl KE. Selective decontamination of the digestive tract. *Curr Op Crit Care* 2002;8:139-44
- Kuch A, Willems RJ, Werner G et al. Insight into antimicrobial susceptibility and population structure of contemporary human *Enterococcus faecalis* isolates from Europe. *J Antimicrob Chemother* 2012;67:551-8.

- Leone M, Albanese J, Antonini F et al. 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.
- Lingnau W, Berger J, Javorsky F et al. Changing bacterial ecology during a five-year period of selective intestinal decontamination. *J Hosp Infect* 1998;39:195-206.
- Lloréns-Villar Y, Tusell F, Canut A, et al. Antibiotic susceptibility trend before and after long-term use of selective digestive decontamination: a 16 year ecological study. *J Antimicrob Chemother.* 2019 Aug 1;74(8):2289-2294
- Mahmood RK, Gillani SW, Alzaabi MJ, et al. Evaluation of inappropriate antibiotic prescribing and management through pharmacist-led antimicrobial stewardship programmes: a meta-analysis of evidence. *Eur J Hosp Pharm.* 2022 Jan;29(1):2-7.
- Mandatory surveillance of WHO priority pathogens (epi-net.eu) Babu Rajendran et al; COMBACTE-MAGNET-EPI-Net Consortium. Mandatory surveillance and outbreaks reporting of the WHO priority pathogens for research & discovery of new antibiotics in European countries. *Clin Microbiol Infect.* 2020 Jul;26(7):943.e1-943.e6.
- Maortua H, Canut A, Ibáñez B, et al. Relationship between in-hospital bacterial resistance and antimicrobial use over a 13-year period]. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2009 Oct;27(8):441-8. Spanish.
- Marques C, Belas A, Aboim C, et al. Evidence of Sharing of *Klebsiella pneumoniae* Strains between Healthy Companion Animals and Cohabiting Humans. *J Clin Microbiol.* 2019; 57(6)
- Mesaros N, Nordmann P, Plésiat P, et al. *Pseudomonas aeruginosa*: resistance and therapeutic options at the turn of the new millennium. *Clin Microbiol Infect.* 2007 Jun;13(6):560-78.
- Mijović G, Čizmović L, Vuković MN, et al. Antibiotic Consumption in Hospitals and Resistance Rate of *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* in Montenegro. *Acta Clin Croat.* 2020 Sep;59(3):469-479.
- Minozzi S, Pifferi S, Brazzi L, et al. Topical antibiotic prophylaxis to reduce respiratory tract infections and mortality in adults receiving mechanical ventilation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021 Jan 22;1(1):CD000022

- Muruzábal-Lecumberri I, Girbau C, Canut A et al. Spread of an *Enterococcus faecalis* sequence type 6 (CC2) clone in patients undergoing selective decontamination of the digestive tract. *APMIS* 2015; 123: 245-51.
- Ochoa-Ardila 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.
- Oostdijk EAN, 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;312:1429-1437.
- Oostdijk EAN, Kesecioglu J, Schultz MJ, et al. Notice of Retraction and Replacement: Oostdijk et al. Effects of Decontamination of the Oropharynx and Intestinal Tract on Antibiotic Resistance in ICUs: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2014;312(14):1429-1437. *JAMA* 2017;317:1583-1584.
- Ortega A, Oteo J, Aranzamendi-Zaldumbide M et al. Spanish multicenter study of the epidemiology and mechanisms of amoxicillin-clavulanate resistance in *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56:3576-81.
- Oteo J, Campos J, Lázaro E et al. Increased amoxicillin-clavulanic acid resistance in *Escherichia coli* blood isolates, Spain. *Emerg Infect Dis* 2008;14:1259-62.
- Palomar M, Álvarez-Lerma F, Riera A et al. Impact of a national multimodal intervention to prevent catheter-related bloodstream infection in the ICU: the Spanish experience. *Crit Care Med* 2013; 41: 2364-72.
- Pham TT, Mabrut E, Cochard P, et al. Cost of off-label antibiotic therapy for bone and joint infections: a 6-year prospective monocentric observational cohort study in a referral centre for management of complex osteo-articular infections. *J Bone Jt Infect*. 2021 Sep 7;6(8):337-346
- Plan estratégico y de acción para reducir el riesgo de selección y diseminación de la resistencia a los antibióticos. Plan Nacional de Resistencia a los Antibióticos. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Segunda edición, 2015. Disponible en: [www.aemps.gov](http://www.aemps.gov).
- Plan Nacional de Resistencia Antibióticos. Programa para prevenir la Infección Asociada a la Asistencia Sanitaria (IAAS) en los pacientes críticos. AEMPS, 2020.

- Plan Nacional de Resistencia a Antibióticos. Primer Informe JIACRA (2018). Disponible en: <https://www.resistenciaantibioticos.es/es/publicaciones/informe-jiacra-espana>.
- Plan Nacional de Resistencia a Antibióticos. Tercer Informe JIACRA España 2021. Tercer análisis integrado del consumo de antibióticos y su relación con la aparición de resistencia. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/ema/ecdc/efsa-third-joint-report-integrated-analysis-consumption-antimicrobial-agents-occurrence\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/ema/ecdc/efsa-third-joint-report-integrated-analysis-consumption-antimicrobial-agents-occurrence_en.pdf)
- Plantinga NL, Bonten MJ. Selective decontamination and antibiotic resistance in ICUs. *Crit Care* 2015;19:259.
- Plantinga NL, de Smet AMGA, Oostdijk EAN et al. Selective digestive and oropharyngeal decontamination in medical and surgical ICU patients: individual patient data meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* 2018;24:505-513.
- Plantinga NL, Wittekamp BHJ, Brun-Buisson C, et al; R-GNOSIS ICU study group. The effects of topical antibiotics on eradication and acquisition of third-generation cephalosporin and carbapenem-resistant Gram-negative bacteria in ICU patients; a post hoc analysis from a multicentre cluster-randomized trial. *Clin Microbiol Infect*. 2020 Apr;26(4):485-491.
- Price RJ, Cuthbertson BH; SuDDICU collaboration. Selective decontamination of the digestive tract and oropharynx: after 30 years of debate is the definitive answer in sight? *Curr Opin Crit Care* 2016;22:161-6.
- Proyecto Bacteriemia Zero. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Disponible en <https://seguridaddelpaciente.es/es/practicas-seguras/seguridad-pacientes-criticos/> Proyecto Bacteriemia Zero.
- Proyecto ITU-Zero. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Disponible en <https://seguridaddelpaciente.es/es/practicas-seguras/seguridad-pacientes-criticos/> Proyecto ITU Zero.
- Proyecto Neumonía Zero. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Disponible en <https://seguridaddelpaciente.es/es/practicas-seguras/seguridad-pacientes-criticos/> Proyecto Neumonía Zero.

- Proyecto Resistencia Zero. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Disponible en <https://seguridaddelpaciente.es/es/practicas-seguras/seguridad-pacientes-criticos/> Proyecto Resistencia Zero.
- Reis Miranda D, Citerio G, Perner A et al. Use of selective digestive tract decontamination in European intensive cares: the ifs and whys. *Minerva Anesthesiol* 2015;81:734-42.
- Rocha LA, Martín MJ Prevention of nosocomial infection. *Intensive Care Med* 1992;18:398-404.
- Rodríguez-Baño J, Oteo J, Ortega A et al. Epidemiological and clinical complexity of amoxicillin-clavulanate-resistant *Escherichia coli*. *J Clin Microbiol* 2013;51:2414-7.
- Sánchez García M, Cambroner Galache JA, López Diaz J, et al. Effectiveness and cost of selective decontamination of the digestive tract in critically ill intubated patients. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998 Sep;158(3):908-16.
- Sánchez-Ramírez C, Hípola-Escalada S, Cabrera-Santana M, et al. Long-term use of selective digestive decontamination in an ICU highly endemic for bacterial resistance. *Crit Care*. 2018 May 30;22(1):141
- Shariati A, Dadashi M, Chegini Z, et al. The global prevalence of Daptomycin, Tigecycline, Quinupristin/Dalfopristin, and Linezolid-resistant *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative staphylococci strains: a systematic review and meta-analysis. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2020 Apr 22;9(1):56.
- Silvestri L, van Saene HK, Milanese M, et al. Selective decontamination of the digestive tract reduces bacterial bloodstream infection and mortality in critically ill patients. Systematic review of randomized, controlled trials. *J Hosp Infect*. 2007 Mar;65(3):187-203.
- Silvestri L, van Saene HK, Weir I, et al Survival benefit of the full selective digestive decontamination regimen. *J Crit Care*. 2009 Sep;24(3):474.e7-14.
- Silvestri L, van Saene HK. Selective decontamination of the digestive tract: an update of the evidence. *HSR Proc Intensive Care Cardiovasc Anesth*. 2012;4(1):21-9.
- Silvestri L, van Saene HKF, Bion J. Antipathy against SDD is justified: No. *Intensive Care Med*. 2018;44:1169-1173.

- Singh SR, Teo AKJ, Prem K, et al. Epidemiology of Extended-Spectrum Beta-Lactamase and Carbapenemase-Producing Enterobacterales in the Greater Mekong Subregion: A Systematic-Review and Meta-Analysis of Risk Factors Associated With Extended-Spectrum Beta-Lactamase and Carbapenemase Isolation. *Front Microbiol.* 2021 Nov 26;12:695027.
- Stone GG, Hackel MA. Antimicrobial activity of ceftazidime-avibactam and comparators against levofloxacin-resistant *Escherichia coli* collected from four geographic regions, 2012-2018. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2022 Mar 21;21(1):13.
- Stoutenbeek CP, van Saene HK, Miranda DR et al. 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.
- Strateva T, Yordanov D. *Pseudomonas aeruginosa* - a phenomenon of bacterial resistance. *J Med Microbiol.* 2009 Sep;58(Pt 9):1133-1148.
- Strich JR, Palmore TN. Preventing Transmission of Multidrug-Resistant Pathogens in the Intensive Care Unit. *Infect Dis Clin North Am.* 2017 Sep;31(3):535-550
- Sule A. Antimicrobial resistance-a global challenge that deserves more attention. *Eur J Hosp Pharm* March 2022 Vol 29 N<sup>o</sup>2.
- Timsit JF, Bassetti M, Cremer O, et al. Rationalizing antimicrobial therapy in the ICU: a narrative review. *Intensive Care Med.* 2019 Feb;45(2):172-189.
- Van Den Braak N, van Belkum A, Kreft D et al. The prevalence and clonal expansion of high-level gentamicin-resistant enterococci isolated from blood cultures in a Dutch university hospital. *J Antimicrob Chemother* 1999;44:795-8.
- Van der Bij AK, Frentz D, Bonten MJ et al. Gram-positive cocci in Dutch ICUs with and without selective decontamination of the oropharyngeal and digestive tract: a retrospective database analysis. *J Antimicrob Chemother* 2016;71:816-20.
- Van Hout D, Plantinga NL, Bruijning-Verhagen PC, et al. Cost-effectiveness of selective digestive decontamination (SDD) versus selective oropharyngeal decontamination (SOD) in intensive care units with low levels of antimicrobial resistance: an individual patient data meta-analysis. *BMJ Open.* 2019 Sep 6;9(9):e028876

- Wang JT, Chen PC, Chang SC et al. Antimicrobial susceptibilities of *Proteus mirabilis*: a longitudinal nationwide study from the Taiwan surveillance of antimicrobial resistance (TSAR) program. *BMC Infect Dis* 2014;14:486.
- WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, [https://www.whocc.no/ddd/definition\\_and\\_general\\_considera/](https://www.whocc.no/ddd/definition_and_general_considera/)
- WHONET 5.6. Available from <http://www.whonet.org>
- Wittekamp BH, Plantinga NL, Cooper BS, et al. Decontamination Strategies and Bloodstream Infections With Antibiotic-Resistant Microorganisms in Ventilated Patients: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018 Nov 27;320(20):2087-2098.
- Wittekamp BHJ, Oostdijk EAN, Cuthbertson BH, et al. Selective decontamination of the digestive tract (SDD) in critically ill patients: a narrative review. *Intensive Care Med*. 2020 Feb;46(2):343-349
- World Health Organization. Antimicrobial resistance. 17 November 2021.
- World Health Organization. Regional strategy on prevention and containment of antimicrobial resistance; 2010.
- Ye Y, Tian Y, Kong Y, et al. Trends of Antimicrobial Susceptibility in Clinically Significant Coagulase-Negative Staphylococci Isolated from Cerebrospinal Fluid Cultures in Neurosurgical Adults: a Nine-Year Analysis. *Microbiol Spectr*. 2022 Feb 23;10(1):e0146221.
- Zandstra D, Abecasis F, Taylor N, et al. For control of colonisation with extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing bacteria, SDD does work. *Intensive Care Med*. 2013 Mar;39(3):539.
- Zhao D, Song J, Gao X, et al. Selective oropharyngeal decontamination versus selective digestive decontamination in critically ill patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Drug Des Devel Ther*. 2015 Jul 14;9:3617-24.
- Zarrilli R, Tripodi MF, Di Popolo A et al. Molecular epidemiology of high-level aminoglycoside-resistant enterococci isolated from patients in a university hospital in southern Italy. *J Antimicrob Chemother* 2005; 56: 827-35.





