

## Profilaxis antibiótica para la reducción de las infecciones de las vías respiratorias y la mortalidad en adultos que reciben cuidados intensivos

Liberati A, D'Amico R, Pifferi S, Torri V, Brazzi L. Profilaxis antibiótica para la reducción de las infecciones de las vías respiratorias y la mortalidad en adultos que reciben cuidados intensivos. En: La Cochrane Library plus en español. Oxford: Update Software.

### ANTECEDENTES

La neumonía es una causa importante de mortalidad en los pacientes ingresados en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI). La incidencia de neumonía en los pacientes críticos oscila entre el 7% y el 40%, y la mortalidad cruda debida a la neumonía asociada a la ventilación mecánica puede exceder del 50%. Aunque no todas las muertes en los pacientes con neumonía se pueden atribuir directamente a la neumonía, se ha demostrado que ésta contribuye a la mortalidad independientemente de otros factores que también se asocian fuertemente con la mortalidad.

### OBJETIVOS

El objetivo de esta revisión fue evaluar los efectos de los antibióticos en la prevención de las infecciones de las vías respiratorias y la mortalidad en adultos ingresados en las UCI.

### ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizaron búsquedas en el Registro Central Cochrane de Ensayos Controlados (CENTRAL) (*Cochrane Central Register of Controlled Trials* [CENTRAL]) (número 3, 2003), que contiene el registro especializado de ensayos del Grupo Cochrane de Infecciones Respiratorias Agudas (*Acute Respiratory Infections* [ARI] Group); MEDLINE (enero 1966 hasta septiembre 2003); EMBASE (enero 1990 hasta septiembre 2003); en las actas de las reuniones cien-

tíficas y las listas de referencias de artículos desde enero de 1984 a diciembre de 2002. También se estableció contacto con los investigadores del área.

### CRITERIOS DE SELECCIÓN

Ensayos con asignación aleatoria que evaluaran el efecto de la profilaxis antibiótica sobre las infecciones de las vías respiratorias y la mortalidad en pacientes adultos ingresados en la UCI.

### RECOPIACIÓN Y ANÁLISIS DE DATOS

Al menos dos revisores extrajeron los datos de forma independiente y evaluaron la calidad de los ensayos.

### RESULTADOS PRINCIPALES

En total se incluyeron 36 ensayos que suponían un total de 6.922 pacientes. Hubo diferencias en los antibióticos utilizados, las características de los pacientes, el riesgo de infección de las vías respiratorias y la mortalidad en los grupos control. En 17 ensayos (que incluían 4.295 pacientes) que evaluaron una combinación de antibióticos tópicos y antibiótico por vía sistémica, las tasas de infección de las vías respiratorias y la mortalidad en el grupo control fueron del 36% y del 29%, respectivamente. Hubo una reducción significativa tanto de las infecciones de las vías respiratorias (*odds ratio* [OR] = 0,35; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0,29 a 0,41) (fig. 1) como de la mortalidad (OR = 0,78; IC 95%: 0,68 a 0,89) (fig. 2) en el grupo de tratamiento. En promedio fue necesario tratar 5 pacientes para prevenir una infección y 21 pacientes para evitar una muerte. En 17 ensayos (que incluían 2.664 pacientes) que evaluaron los antibióticos tópicos solamente (o que comparaban antibióticos tópicos más antibióticos por vía sistémica frente a antibióticos por vía

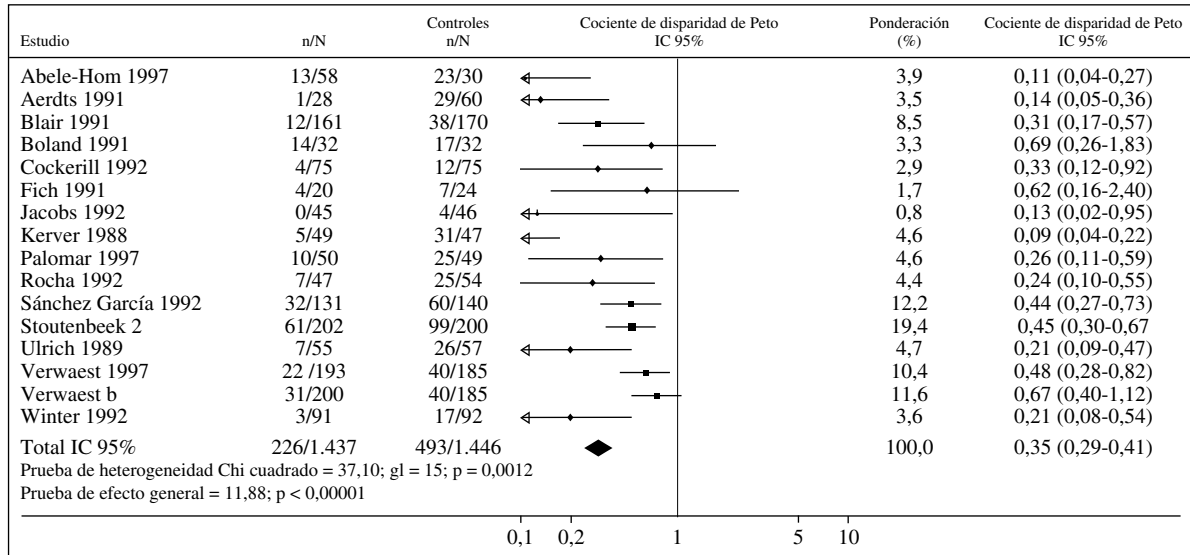


Figura 1. Efecto sobre las infecciones respiratorias de la profilaxis antibiótica local y sistémica frente a ninguna profilaxis.

sistémica solamente), las tasas de infección de las vías respiratorias y la mortalidad en el grupo control fueron del 30% y del 26%, respectivamente. Hubo una reducción significativa de las infecciones de las vías respiratorias (OR = 0,52; IC 95%: 0,43 a 0,63) pero no de la mortalidad (OR = 0,97; IC 95%: 0,81 a 1,16) en el grupo de tratamiento.

### IMPLICACIONES PARA LA PRÁCTICA

Esta revisión sistemática indica que un protocolo que combina antibióticos tópicos y por vía sistémica reduce la aparición de infección del tracto respiratorio y la mortalidad. Estos resultados se obtuvieron

inicialmente en un metaanálisis de pacientes individuales<sup>1</sup> que ahora se ha actualizado con los datos presentados en los ensayos publicados entre 1999 y 2003. La eficacia del tratamiento expresada en términos del número de pacientes que es necesario tratar para prevenir una infección y una muerte es sustancial: 5 y 21, respectivamente. Aunque 9 de 17 ensayos utilizaron un régimen idéntico, incluida la polimixina, la tobramicina y la anfotericina tópicos, junto con cefotaxima por vía sistémica, esta revisión no permite recomendar un único régimen. Por otra parte, el uso de una profilaxis que evalúa los antibióticos tópicos no está garantizado por los datos disponibles.

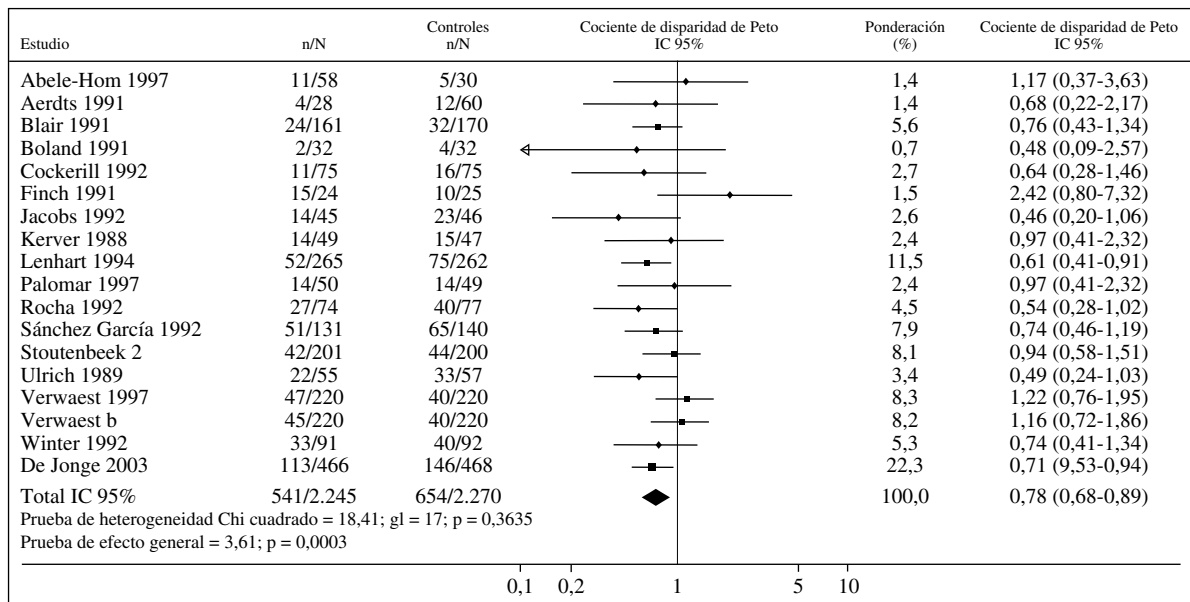


Figura 2. Efecto sobre la mortalidad de la profilaxis antibiótica local y sistémica frente a ninguna profilaxis.

Los que han sido escépticos acerca de la efectividad de la profilaxis antibiótica, principalmente en función de un efecto perjudicial en cuanto a la resistencia a los antibióticos, deben considerar cuidadosamente los resultados de esta revisión. Además, se dispone en la actualidad de nueva información importante de un ensayo aleatorio grande que ha sido el primero en estar diseñado para evaluar de manera adecuada la aparición de resistencia a los antibióticos, y que ha mostrado que ningún paciente se infectó con *Staphylococcus aureus* resistentes a la meticilina, solamente el 1% se infectó con enterococos resistentes a la vancomicina y la frecuencia de infección por bacilos entéricos gramnegativos resistentes a ceftazidima, ciprofloxacino, imipenem, polimixina E o tobramicina fue del 16% en los pacientes tratados con antibióticos y del 26% en los pacientes del grupo control<sup>2</sup>.

Se considera que los datos insuficientes sobre la eficacia en relación con los costes y con la resistencia a los antibióticos deberían estimular la investigación futura en lugar de evitar la adopción de una intervención aparentemente eficaz. Hasta este momento, el impacto de la profilaxis antibiótica en los costes se ha evaluado solamente en pocas ocasiones y, lo que es más importante, de una manera inadecuada (el análisis se basó esencialmente en comparaciones de duración de estancias hospitalarias y el cálculo de los gastos debido al uso de antibióticos). Por otra parte, es probable que un análisis económico adecuado sea difícil en un entorno sumamente especializado como la UCI, dado que es difícil cuantificar la contribución relativa de los procedimientos individuales.

## IMPLICACIONES PARA LA INVESTIGACIÓN

El número de ensayos clínicos aleatorizados sobre la profilaxis antibiótica realizado hasta el pre-

sente es considerable, y proporciona poder estadístico suficiente para detectar un efecto moderado pero valioso del tratamiento sobre la mortalidad. Según esta revisión sistemática, la combinación de los antibióticos tópicos y sistémicos debe ser la norma contra la cual deben probarse nuevos tratamientos. Un paso lógico próximo para los ensayos futuros parece ser la comparación de este protocolo con un régimen basado en un antibiótico por vía sistémica solamente; así 6 ensayos incluidos en esta revisión eligieron esto como diseño del estudio. Sin embargo, no es probable que uno o más ensayos convencionales grandes puedan satisfacer las inquietudes de los que temen que la resistencia a los antibióticos pueda aparecer como consecuencia del uso generalizado de los mismos. El ensayo reciente realizado por de Jonge et al<sup>2</sup> ha demostrado ahora que los ensayos con diseño innovador son posibles y que permiten una evaluación más fiable de la aparición de la resistencia a los antibióticos. Se espera que los ensayos futuros sigan el ejemplo del de Jonge que se centra en la mortalidad y la infección como puntos finales principales. Entre tanto, es posible que un análisis sistemático de la calidad y la fiabilidad de los datos existentes sobre la resistencia sea importante para obtener una visión más integral del rendimiento del tratamiento; en las actualizaciones futuras de este tema se tratará de concentrarse en ese punto.

## BIBLIOGRAFÍA

1. D'Amico R, Pifferi S, Leonetti C, Torri V, Tinazzi A, Liberati A, et al. Effectiveness of antibiotic prophylaxis in critically ill adult patients: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ*. 1998;316:1275-85.
2. De Jonge E, Schultz JM, Spanjaard L, Bossuyt PMM, Vroom MB, Dankert J, et al. Effects of selective decontamination of digestive tract on mortality and acquisition of resistant bacteria in intensive care: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;362:1011-6.

**Comentario:** This meta-analysis evaluates selective decontamination of the digestive tract (SDD) in 36 randomised controlled trials (RCTs) including 6,922 adult patients admitted to medical/surgical intensive care units (ICUs). The two most recent RCTs from Germany<sup>1</sup> and The Netherlands<sup>2</sup> both of large sample size show an absolute mortality reduction of 8%, and are included in the meta-analysis. This meta-analysis is the second update of the first meta-analysis conducted by the Cochrane in 1993 including 22 RCTs in 4,142 patients<sup>3</sup>. The first update was published 5 years later and comprised of 5,727 patients in 33 RCTs<sup>4</sup>. These data confirm SDD as the only evidence-based-medicine manoeuvre that prevents both infectious morbidity and mortality. The availability of two large RCTs and one meta-analysis with unequivocal results and a very low risk of bias provide level 1 evidence with a Grade A recommendation. The other 4 manoeuvres that reduce mortality on ICU, low tidal volume, activated protein C, intensive insulin and steroids, have Grade B recommendation as there is only one RCT for each. Additionally, SDD can be applied in all types of ICU patients, the other only in particular subsets. Finally, SDD has been shown to contribute to the solution of antimicrobial resistance<sup>2</sup>, a major issue for this century. The Italian authors of this latest Cochrane Library meta-analysis have applied a well-recognised methodology including the validity of the RCTs, the effect size and confidence intervals; the homogeneity of results, safety, feasibility and costs. Publication bias is unlikely to have influenced the results of the meta-analysis for two reasons. Efforts were made to trace unpublished RCTs, and practically all RCTs on their own fail to show a statistically significant reduction in mortality. Additionally, the funnel plot for overall mortality reduction in ICU patients receiving enteral and parenteral antimicrobials does not provide publication bias. The *odds ratio* for pneumonia and mortality were not statistically significantly modified by the presence or absence of concealed randomisation or by blinded outcome adjudication. The internal validity is one of the highest. The effect of SDD on lower airway infections and mortality is huge with an odds ratio for pneumonia of 0.35 (95% confidence interval 0.29 to 0.41), and mortality of 0.78 (95% confidence interval 0.68 to 0.89). This large effect size is combined with small confidence intervals. There was homogeneity for mortality and despite heterogeneity in the effect size of the reduction of pneumonia, all RCTs evaluating enteral and parenteral antimicrobials reduce the incidence of pneumonia. SDD is a safe method as the existent data on antimicrobial resistance does not provide a potential link between SDD and antimicrobial resistance. The Dutch RCT<sup>2</sup> with resistance as primary endpoint reports that SDD does not lead to resistance amongst aerobic Gram-negative bacilli but, even better, the addition of enteral polymyxin/tobramycin to the parenteral antimicrobials reduces resistance compared with the parenteral antibiotic only. A previous RCT demonstrates that enteral antimicrobials control extended spectrum beta-lactamase producing *Klebsiella*<sup>5</sup>. Antimicrobial resistance, being a long term issue, has been evaluated in 8 SDD studies monitoring antimicrobial resistance between 2 and 7 years, and bacterial resistance associated with SDD has not been a clinical problem. The feasibility of SDD is high as taking regular surveillance swabs and applying paste and suspension is easy to implement<sup>6</sup>. Fair enough, the cost effectiveness of SDD is not yet properly assessed, but, costs can hardly be a major concern for a manoeuvre of €6 a day that reduces pneumonia by 65% and mortality by 22% without antimicrobial resistance emerging in unselected ICU patients<sup>6</sup>. Why is SDD not widely used? For the single reason of 'primacy of opinion over evidence' as recently illustrated by the Canadian guidelines for the prevention of pneumonia<sup>7</sup>. SDD was not granted a recommendation by a panel of 11 experts, due to their low scoring for safety and costs of SDD. The Canadian panel believes that SDD is unsafe in terms of antimicrobial resistance and is a high cost strategy. These conclusions are not based on evidence from RCTs but on the opinion of the panel, i.e., the lowest level of evidence. Finally, can we remind the readers of *Medicina Intensiva* that on average for every 5 patients who do not receive SDD one extra patient develops a pneumonia and that there is one extra death every 21 patients in units which do not administer SDD.

## REFERENCES

1. Krueger WA, Lenhart FP, Neeser G, Ruckdeschel G, Schreckhase H, Eissner HJ, et al. Influence of combined intravenous and topical antibiotic prophylaxis on the incidence of infections, organ dysfunctions, and mortality in critically ill surgical patients. A prospective, stratified, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 166:1029-37.
2. De Jonge E, Schultz MJ, Spanjaard L, Bossuyt PMM, Vroom MB, Dankert J et al. Effects of selective decontamination of the digestive tract on mortality and acquisition of resistant bacteria in intensive care: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2003;362:1011-6.

3. Selective Decontamination of the Digestive Tract Trialists' Collaborative Group. Meta-analysis of randomized controlled trials of selective decontamination of the digestive tract. *BMJ*. 1993;307:525-32.
4. D'Amico R, Pifferi S, Leonetti C, Torri V, Tinazzi A, Liberti A on behalf of the study investigators. Effectiveness of antibiotic prophylaxis in critically ill adult patients: systematic review of randomized controlled trials. *BMJ*. 1998;316:1275-85.
5. Brun Buisson C, Legrand P, Rauss A, Richard C, Montravers F, Besbes M, et al. Intestinal decontamination for control of nosocomial multi-resistant Gram-negative bacilli. *Ann Intern Med*. 1989;110:873-81.
6. Collard HR, Saint S. Preventive practices for ventilator-associated pneumonia. In: Shojania KG, Duncan BW, McDonald KM, Wachter RM, editors. *Making Health Care Safer: A Critical Analysis of Patient Safety Practices*. Evidence Report/Technology Assessment No 43. Agency for Healthcare Research and Quality publication 01-E058. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2001.
7. Dodek P, Keenan S, Cook D, Heyland D, Jacka M, Hand L, et al. Evidence-based clinical practice guideline for the prevention of ventilator-associated pneumonia. *Ann Intern Med*. 2004;141:305-13.

H.K.F. VAN SAENE  
Dept. Med. Microbiology. University of Liverpool. UK.