



PUNTO DE VISTA

Descontaminación digestiva del tracto digestivo: concepto y aplicación

Eva Esther Tejerina Álvarez^{a,b,*} y Miguel Ángel de la Cal López^a

^a Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario de GetafeGetafe, Getafe, Madrid, España

^b Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Respiratorias (CIBERES)

Recibido el 10 de enero de 2023; aceptado el 20 de mayo de 2023

Disponible en Internet el 20 de julio de 2023



PALABRAS CLAVE

Descontaminación digestiva u orofaríngea selectiva; Infecciones; Cuidados intensivos; Profilaxis antibiótica

Resumen La descontaminación digestiva selectiva (DDS) es una estrategia profiláctica cuyo objetivo es prevenir o erradicar el sobrecrecimiento bacteriano en la flora intestinal que precede al desarrollo de la mayoría de las infecciones en la UCI. La DDS previene infecciones graves, reduce la mortalidad, es coste-efectiva, no tiene efectos adversos, y su uso a corto o largo plazo no muestra un aumento significativo de la resistencia antimicrobiana. La DDS es una de las intervenciones más evaluadas en pacientes críticos, a pesar de lo cual su uso no se ha generalizado. El objetivo de este artículo es presentar una revisión narrativa de la evidencia más relevante y una actualización de los conceptos fisiopatológicos de control de la infección en los que se fundamenta el uso de la DDS.

© 2023 Elsevier España, S.L.U. y SEMICYUC. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Selective digestive or oropharyngeal decontamination; Infections; Intensive care; Antibiotic prophylaxis

Selective decontamination of the digestive tract: Concept and application

Abstract Selective digestive decontamination (SDD) is a prophylactic strategy aimed at preventing or eradicating the bacterial overgrowth in the intestinal flora that precedes the development of most infections in the ICU. SDD prevents serious infections, reduces mortality, is cost-effective, has no adverse effects, and its short- or long-term use does not show a significant increase in antimicrobial resistance. SDD is one of the most evaluated interventions in critically ill patients, yet its use is not widespread. The aim of this article is to present a narrative review of the most relevant evidence and an update of the pathophysiological concepts of infection control supporting the use of SDD.

© 2023 Elsevier España, S.L.U. y SEMICYUC. All rights reserved.

* Autora para correspondencia.

Correo electrónico: evateje@gmail.com (E.E. Tejerina Álvarez).

Introducción

Uno de los mayores desafíos del tratamiento de los pacientes críticos es la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de las infecciones. Las infecciones en la unidad de cuidados intensivos (UCI) se han asociado a un aumento de la morbilidad, la mortalidad y los costes de la atención sanitaria¹⁻³. La descontaminación digestiva selectiva (DDS) es una estrategia preventiva para pacientes críticos que se basa en: la aplicación de una pasta orofaríngea y una suspensión enteral que contiene antimicrobianos no absorbibles, la administración de un antibiótico intravenoso, durante los 4 primeros días de ingreso en la UCI, y la obtención de muestras de vigilancia de la flora orofaríngea e intestinal, respetando las recomendaciones higiénicas. El objetivo de la DDS es prevenir o erradicar el sobrecrecimiento bacteriano de la flora intestinal y reducir la incidencia de infecciones en la UCI. La DDS es una medida ampliamente evaluada a lo largo de casi 40 años en más de 70 ensayos clínicos. Y, aunque la DDS ya es empleada de forma rutinaria en UCI de toda Europa, su uso no se ha generalizado en la práctica clínica⁴, a pesar de la evidencia disponible sobre su eficacia y seguridad.

En la presente revisión narrativa se resume la evidencia más relevante respecto al impacto de la DDS sobre las infecciones respiratorias, las bacteriemias y la mortalidad en enfermos con ventilación mecánica, y sobre la resistencia antimicrobiana, y se estudian los conceptos de control de la infección nosocomial. Además, se establecen recomendaciones para la aplicación y el uso correcto de la DDS en pacientes críticos.

Se realizó una búsqueda bibliográfica estructurada en MEDLINE/PubMed utilizando *selective digestive or oropharyngeal decontamination, selective decontamination of the digestive tract, intensive care, critically ill patients, infections* y *antibiotic prophylaxis o prevention* como palabras clave. Se incluyeron artículos publicados en inglés o español entre 1983 y 2022.

Orígenes

El concepto de DDS tiene su origen en varias observaciones fundamentales realizadas en los años 60 y 70. Johanson describió que la flora digestiva de los pacientes cambiaba a los pocos días de su ingreso en el hospital con el predominio de bacterias gramnegativas (BGN), y el principal factor asociado a este cambio era la gravedad de la enfermedad⁵. Estudios posteriores revelaron que estas BGN eran causantes de un porcentaje significativo de las infecciones que padecen los enfermos críticos, especialmente de las neumonías⁶.

A mediados de los años 70, Bodey⁷ comprobó que muchos antimicrobianos sistémicos pueden esterilizar los pulmones, la sangre y la vejiga, pero habitualmente no consiguen erradicar las mismas BGN de la orofaringe y/o el intestino. Comprobó que la administración enteral de antibióticos no absorbibles, al alcanzar altas concentraciones en la luz intestinal, eliminan las BGN del tracto gastrointestinal⁸. La combinación de polimixina E (colistina) y tobramicina fue elegida por su eficacia frente BGN, incluidas las especies de *Pseudomonas* spp., y por ser una combinación sinérgica «in vitro».

La DDS en pacientes críticos fue descrita por primera vez en 1984 por Stoutenbeek et al.⁹. Los patógenos elegidos para la prevención fueron las Enterobacterias, *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus*. La flora intestinal se consideró la fuente de estos microorganismos para la colonización del tracto respiratorio superior durante la hospitalización. La combinación de tobramicina y colistina fue administrada en una pasta orofaríngea aplicada en la cavidad bucal y en forma de solución introducida a través de la sonda nasogástrica (ambas 4 veces al día). Los pequeños estudios iniciales, principalmente en pacientes traumatizados, condujeron a 2 modificaciones del régimen¹⁰. Se añadió anfotericina B para evitar el sobrecrecimiento intestinal de levaduras, y se añadió un tratamiento profiláctico intravenoso de 4 días con cefotaxima. La elección de la cefotaxima fue motivada por la suposición de que los pacientes traumatizados tendrían, en el momento del trauma y del ingreso hospitalario inmediato, una flora del tracto respiratorio normal, susceptible a una cefalosporina de tercera generación ([material adicional](#)).

Sobrecrecimiento: factor de riesgo de infección y de aparición de resistencia antimicrobiana

La enfermedad crítica afecta profundamente a la flora digestiva, tanto cualitativa como cuantitativamente, promoviendo un cambio del estado de portador de microorganismos potencialmente patógenos (MPP) «normales» a portador de MPP «anormales», y de una carga bacteriana baja ($< 10^5$ MPP por mililitro o por gramo de secreciones del tracto digestivo) a una carga bacteriana alta, en concentraciones consideradas como sobrecrecimiento ($\geq 10^5$ MPP por mililitro o por gramo de secreciones del tracto digestivo)¹¹ ([material adicional](#)).

El sobrecrecimiento intestinal precede al desarrollo de la mayoría de las infecciones en la UCI ([fig. 1](#)). Los MPP presentes en concentraciones de sobrecrecimiento en la orofaringe y en el intestino que migran hacia las vías respiratorias bajas y la vejiga causan colonización e infección respiratoria y urinaria, respectivamente¹².

El sobrecrecimiento microbiano intestinal del paciente crítico es, además, un factor de riesgo crucial para la aparición de resistencias antimicrobianas ([material adicional](#)). La administración de antimicrobianos sistémicos, que se excretan en bajas concentraciones a la luz intestinal y erradicar la flora más sensible, favorecen la selección de la flora más resistente^{11,13,14}.

En conjunto, la prevención del sobrecrecimiento en el intestino es crucial en la prevención de la infección y la aparición de resistencia en los pacientes críticos¹⁵.

Control de la infección: DDS

Las infecciones de la UCI se clasifican en función del estado de portador del paciente ([material adicional](#)). Las muestras de vigilancia de la orofaringe y el recto junto con las muestras diagnósticas permiten distinguir los 3 tipos de infecciones: endógenas primarias, endógenas secundarias y exógenas, y elaborar un programa específico de control

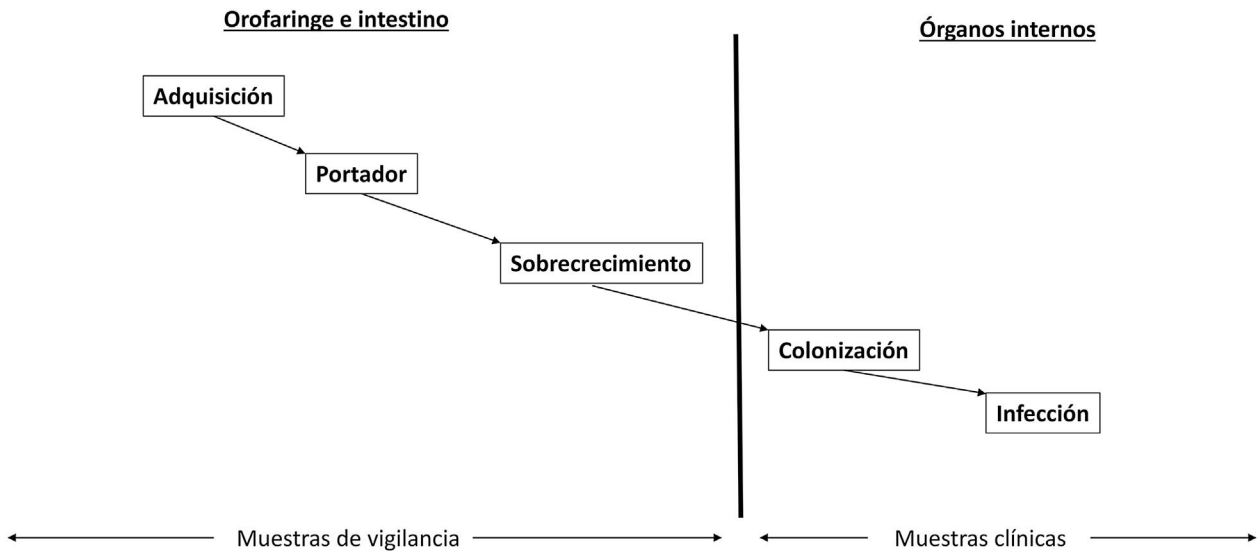


Figura 1 Patogénesis de las infecciones endógenas en el paciente crítico.

Tabla 1 Tipos de infecciones y su prevención

Tipo de infección	Patógenos potenciales	Momento de aparición	Incidencia (%)	Estrategias de prevención
Endógena primaria	Normal/Anormal	< 1 semana	55	Antibióticos parenterales
Endógena secundaria	Anormal	> 1 semana	30	Medidas higiénicas + antibióticos no absorbibles orofaríngeos y enterales
Exógena	Anormal	En cualquier momento durante la estancia en UCI	15	Medidas higiénicas + antibióticos tópicos

UCI: unidad de cuidados intensivos.

efectivo de cada tipo de infección (tabla 1). Aunque la prevención de la transmisión desde los reservorios animados (pacientes) e inanimados (dispositivos) es esencial, y requiere una estricta adherencia a las medidas higiénicas habituales (higiene de manos, uso de guantes y aislamiento), resulta ineficaz para el control de las infecciones endógenas¹, responsables de alrededor del 85% de las infecciones en pacientes críticos^{16–18}.

La DDS tiene como objetivo la reducción de las infecciones endógenas mediante la prevención o erradicación del estado de portador de flora potencialmente patógena, y consta de 4 componentes: 1) un ciclo corto de antibióticos parenterales inmediatamente tras el ingreso en UCI; 2) administración de antibióticos no absorbibles en orofaringe y por vía digestiva; 3) estricta adherencia a las medidas higiénicas; 4) muestras de vigilancia de la flora (torunda del exudado orofaríngeo y torunda rectal) para monitorizar la eficacia de la DDS, el sobrecrecimiento bacteriano y la posible aparición de microorganismos resistentes^{9,10,19–22}.

Antibióticos parenterales

La administración de antibióticos parenterales en los 4 primeros días de estancia en UCI permite controlar las infecciones endógenas primarias, principalmente infecciones respiratorias, causadas por MPP presentes en la flora que

coloniza la orofaringe de los pacientes en el momento del ingreso en UCI, y frecuentemente el árbol traqueobronquial tras la intubación. El antibiótico parenteral de elección de la estrategia DDS es la cefotaxima, ya que es eficaz frente a los MPP normales y se excreta por la saliva, donde alcanza niveles bactericidas. La cefotaxima puede ser sustituida por otros antibióticos si el enfermo ya está recibiendo antibióticos parenterales eficaces frente a los microorganismos responsables de una infección, o si se conoce o se sospecha que el enfermo es portador de flora orofaríngea que puede no ser sensible a la cefotaxima (BGN multirresistentes [BGNMR] o *Staphylococcus aureus* meticilínresistente [SAMR])^{23,24}.

Antibióticos no absorbibles

La administración de antibióticos no absorbibles mediante la aplicación de una pasta orofaríngea y una suspensión enteral previene y trata el estado de portador. El objetivo de los antibióticos enterales es erradicar o evitar el sobrecrecimiento de MPP anormales, y así prevenir la colonización e infección de órganos internos normalmente estériles (fig. 1). Los antibióticos administrados deben cumplir varios criterios: ser no absorbibles, tratar flora sensible a esos antibióticos, alcanzar niveles bactericidas en el aparato digestivo, respetar, dentro de lo posible, la flora anaerobia autóctona necesaria para el control de la colonización, y ser

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

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

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

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

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

seguros y baratos. La combinación antimicrobiana enteral de colistina (polimixina E), tobramicina y anfotericina B (o nistatina) cumplía estas condiciones cuando fue descrita⁷, pero la aparición de brotes y epidemias por SAMR y BGNMR obliga en algunos casos a modificar la fórmula original. El uso de nistatina en las UCI europeas, en lugar de anfotericina B, se debe a la falta de suministro de anfotericina B en polvo para su inclusión en la composición de la DDS. La descontaminación orofaríngea se logra tras 48-72 h; la descontaminación intestinal se alcanza más tardíamente, entre 5-7 días tras el inicio de la DDS, siempre que la motilidad intestinal esté conservada ([material adicional](#)).

Medidas higiénicas

La administración enteral y parenteral de antibióticos no previene las infecciones exógenas. Únicamente el cumplimiento estricto de las medidas de higiene puede evitar estas infecciones^{25,26}. De hecho, los pacientes traqueotomizados pueden adquirir MPP anormales directamente a través de la traqueotomía, sin que exista un estado previo de portador en la orofaringe. Algunas infecciones exógenas, como las infecciones respiratorias en los enfermos traqueostomizados, pueden controlarse mediante la aplicación de la pasta orofaríngea en el estoma²⁷.

Muestras de vigilancia

La aplicación de la DDS se debe acompañar de una vigilancia de la flora microbiológica mediante la obtención de muestras de la orofaringe y de frotis rectales el día del

ingreso y 2 veces por semana. La obtención de muestras diagnósticas para cultivo microbiológico, como el aspirado traqueal y la orina, solo confirma el diagnóstico clínico de la infección y el microorganismo causante. Las muestras de vigilancia son las únicas muestras que permiten detectar el sobrecrecimiento¹¹ y, por tanto, medir la eficacia de los antibióticos enterales, cuyo resultado debe ser la erradicación de MPP normales y anormales⁴. Los resultados de las muestras de vigilancia sirven también de alerta temprana para detectar MPP resistentes a los antibióticos, lo que permite establecer medidas de aislamiento y precauciones de contacto para evitar la transmisión cruzada (a través de las manos del personal sanitario de paciente a paciente o de pacientes a dispositivos y viceversa), así como ajustar los antibióticos enterales y parenterales a las sensibilidades de los MPP aislados²⁸⁻³⁵.

Impacto clínico de la DDS

Múltiples estudios y metaanálisis en pacientes críticos han demostrado que la DDS previene infecciones graves, reduce la mortalidad y es coste-efectiva³⁶⁻⁵⁰ ([tabla 2](#)) (referencias de la [tabla 2](#) en [material adicional](#)).

Impacto en la incidencia de infecciones respiratorias en enfermos con ventilación mecánica

En la última puesta al día de la revisión Cochrane³⁶ se incluyeron 17 ensayos clínicos controlados (ECA), con 2.951

pacientes ventilados mecánicamente para evaluar el efecto de la DDS sobre las infecciones respiratorias. Se mostró una reducción del riesgo relativo (RR) de padecer infecciones respiratorias del 57% (RR: 0,43 [IC 95%: 0,35-0,53]); de forma que por cada 4,6 enfermos tratados se previene una infección respiratoria.

Asimismo, recientemente ha sido publicada una revisión sistemática y metaanálisis³⁷ de 22 estudios con 3.619 pacientes, en la que el uso de DDS se asoció con una reducción del riesgo de neumonía asociada a ventilación mecánica (RR: 0,44 [IC 95%: 0,36-0,54]) ([material adicional](#)).

Impacto en la incidencia de bacteriemias

Diversos estudios han evaluado el efecto de la DDS en la incidencia de bacteriemias. En su reciente revisión sistemática, Hammond et al.³⁷ ([material adicional](#)) observaron que el uso de la DDS disminuyó el riesgo de bacteriemias en la UCI (RR: 0,68 [IC 95%: 0,57-0,81]). Anteriormente, en otra revisión sistemática, Silvestri et al.³⁸ observaron que en el grupo de bacteriemias asociadas a catéteres (9 ECA con 1.276 pacientes) (odds ratio [OR]: 0,74 [IC 95%: 0,45-1,20]) y en el grupo de bacteriemias no asociadas a catéteres (16 ECA con 2.097 pacientes) causadas por microorganismos grampositivos (OR: 1,06 [IC 95%: 0,77-1,47]), la DDS no mostró ningún efecto significativo. Sin embargo, en el grupo de bacteriemias no asociadas a catéteres causadas por BGN, la DDS mostró una reducción significativa en la incidencia de bacteriemias (OR: 0,39 [IC 95%: 0,24-0,63]).

La ausencia de efecto de la DDS sobre las bacteriemias asociadas a catéteres intravasculares favorece la hipótesis de que este tipo de infecciones son predominantemente exógenas. Esta hipótesis viene reforzada por la disminución de la incidencia de bacteriemias asociadas a catéteres con medidas exclusivamente higiénicas²⁶.

Más recientemente, Wittekamp et al.⁵¹ han comunicado el fracaso de aplicar la combinación de antimicrobianos descrita originalmente en la prevención de bacteriemias. En un ECA con asignación aleatoria de «cluster», de gran tamaño muestral, la DDS no logró una reducción de bacteriemias causadas por BGNMR en comparación con el cuidado estándar en 4.333 pacientes; la hazard ratio ajustada fue 0,70 (IC 95%: 0,43-1,14). Las críticas publicadas de este estudio fueron la ausencia del uso rutinario de antibióticos sistémicos durante los primeros días de estancia en la UCI y la no adaptación de la composición de la DDS a los patrones específicos de sensibilidad de los microorganismos aislados, lo que explicaría la alta prevalencia (14,8%) de cultivos rectales con crecimiento de BGN tras 14 días de administración de DDS^{52,53}.

Impacto en la mortalidad en enfermos con ventilación mecánica

La última revisión de la Cochrane³⁶ que analizó el efecto de la DDS sobre la mortalidad incluyó 18 estudios con 5.290 pacientes. Los enfermos tratados con DDS tuvieron una reducción significativa de la mortalidad en comparación con el placebo o la ausencia de tratamiento (RR: 0,84 [IC 95%: 0,73-0,96]); por cada 26 enfermos tratados se evitaría un fallecimiento.

Anteriormente, de Jonge et al.³⁹ estimaron en 934 pacientes el efecto de la DDS en la mortalidad en UCI (RR: 0,65 [IC 95%: 0,49-0,85]) y la mortalidad hospitalaria (RR: 0,78 [0,63 a 0,96]). Se necesita tratar con DDS a 12,3 pacientes en UCI y a 14,3 pacientes en el hospital para evitar una muerte. De Smet et al.⁴⁰ en un ECA con asignación aleatoria de «cluster» estimaron en 4.035 pacientes el riesgo de mortalidad a los 28 días entre pacientes tratados con DDS y los tratados con los cuidados estándar. Tras ajustar por covariables, la OR fue 0,83 (IC 95%: 0,72-0,97).

Sin embargo, en el más reciente y último ECA publicado hasta la fecha⁴⁵, que incluyó 5.982 pacientes, el uso de DDS no disminuyó significativamente la mortalidad hospitalaria en comparación con los cuidados habituales (27 versus 29,1%, respectivamente; OR: 0,91 [IC 95%: 0,82-1,02]; $p=0,12$). Este resultado refleja una reducción de la mortalidad del 1,7% en los pacientes tratados con DDS (IC 95%: -4,8 a 1,3%), que aunque no es estadísticamente significativo, permite a los autores concluir que el intervalo de confianza en torno a la estimación del efecto incluye un beneficio clínicamente importante ([material adicional](#)).

Más aún, la revisión sistemática más reciente³⁷ ha incluido 32 estudios entre los que se encuentran los de mayor tamaño muestral^{39,51}, y en la que se han incorporado los datos del último ECA publicado⁴⁵, con un total de 24.389 pacientes. Esta revisión concluye que el RR estimado de mortalidad de los pacientes en ventilación mecánica tratados con DDS frente a los tratados con los cuidados estándar es de 0,91 (IC 95%: 0,82-0,99) con una probabilidad posterior del 99,3% (análisis bayesiano) de que DDS se asociara con una reducción de la mortalidad hospitalaria (IC 95%: 1-18%). Solo se obtuvieron efectos beneficiosos cuando se agruparon los estudios en los que DDS incluía el componente intravenoso (RR: 0,84 [IC 95%: 0,74-0,94]). La inclusión de «clusters» puede subestimar el efecto global de la DDS⁵⁴.

Efectos adversos

La administración de la DDS es una práctica segura. La última revisión de la Cochrane³⁶ concluye que no se puede sacar ninguna conclusión sobre los efectos adversos de la DDS (trastornos gastrointestinales o reacciones alérgicas), ya que se comunicaron poco y con datos escasos ([material adicional](#)).

Resistencia antimicrobiana

Control de brotes y endemias de infección (DDS modificada)

El primer ensayo clínico sobre control de brotes con la DDS fue publicado en 1989⁵⁵. En este estudio se controló una epidemia por *Klebsiella pneumoniae* multirresistente utilizando como fórmula descontaminante neomicina, polimixina E y ácido nalidíxico.

En pacientes portadores persistentes de MPP resistentes a polimixina o tobramicina o ambas, se debe ajustar la fórmula de los antimicrobianos tópicos de la DDS añadiendo paramomicina, amikacina u otro aminoglucósido que en el antibiograma muestre una concentración mínima bactericida

más favorable para erradicar el BGNMR^{28,35}. El aislamiento de SAMR en muestras diagnósticas y de vigilancia requiere la administración orofaríngea y enteral de vancomicina³¹⁻³⁴. La vancomicina tópica y enteral añadida a los antimicrobianos de la DDS reduce la colonización y la morbimortalidad, sin que se haya observado una asociación entre colonización por *Enterococci* sp. resistentes a vancomicina (ERV) y el uso de vancomicina^{33,34,56}. Cerdá et al.³² estimaron el efecto de la vancomicina sobre el control de una epidemia por SAMR en una unidad de grandes quemados durante 9 años. En este periodo observaron 4 casos de portadores de ERV, que se erradicaron sin modificar la administración de vancomicina enteral y orofaríngea.

Esta estrategia de DDS modificada de acuerdo con la flora prevalente permite erradicar el estado de portador de SAMR o BGNMR y se ha empleado con éxito en el control de brotes por estos microorganismos resistentes^{28,55,57}.

Impacto de DDS en la resistencia antimicrobiana

Estudios ecológicos de gran tamaño muestral, metaanálisis y estudios longitudinales de largo seguimiento han demostrado que el empleo rutinario de la DDS no se asocia con un aumento de la resistencia antibiótica^{37,39,45,58-67}. (tabla 3) (referencias de la tabla 3 en material adicional)

En un estudio con asignación aleatoria de «cluster» en 13 UCI⁵⁸, se recogió información durante 2 años de 1.868 pacientes tratados con DDS y 1.837 pacientes con cuidados estándar. La DDS se asoció con menor incidencia de bacteriemias, y específicamente por aquellas causadas por flora multirresistente (RR: 0,41 [IC 95%: 0,18-0,94]). También se observó una reducción en la flora multirresistente en muestras respiratorias (RR: 0,58 [IC 95%: 0,43-0,78]), sin adquisición de BGN resistentes a cefotaxima. La resistencia a la colistina fue menor en los pacientes tratados con DDS.

En una revisión sistemática de 64 estudios⁵⁹ no se identificaron diferencias en la prevalencia de colonización o infección por grampositivos resistentes entre pacientes tratados con DDS y el grupo control (SAMR, OR: 1,46 [IC 95%: 0,90-2,37]; ERV, OR: 0,63 [IC 95%: 0,39-1,02]). Tampoco se detectaron diferencias en cuanto a BGN resistentes a aminoglucósidos (OR: 0,73 [IC 95%: 0,51-1,05]) ni a fluoroquinolonas (OR: 0,52 [IC 95%: 0,16-1,68]). Se detectó una reducción de BGN resistentes a polimixina E (OR: 0,58 [IC 95%: 0,46-0,72]) y a cefalosporinas de tercera generación (OR: 0,33 [IC 95%: 0,20-0,52]) en los pacientes que recibieron DDS.

Varios estudios posteriores han evaluado el impacto a largo plazo de la DDS en la adquisición de resistencia⁶⁰⁻⁶⁷. En un estudio⁶⁰ realizado en una UCI médico-quirúrgica que incluyó 1.588 pacientes con un seguimiento de 5 años, la incidencia de portadores de MPP resistentes se mantuvo estable en 18,9 por 1.000 pacientes-días. No se modificó la incidencia de *Enterobacterias* resistentes a los antimicrobianos de la DDS, y se redujo significativamente la resistencia de *Pseudomonas aeruginosa* a tobramicina y amikacina. En el estudio de cohortes más prolongado⁶¹, que evaluó durante un periodo de 21 años el uso continuo de la DDS en 12.053 pacientes, las tasas de microorganismos resistentes adquiridos en la UCI no aumentaron significativamente con el tiempo, a pesar de que las tasas basales de cepas resistentes

medidas en el momento del ingreso aumentaron a lo largo del tiempo. Por tanto, el uso prolongado de la DDS no se asocia con un incremento de flora resistente.

Estos resultados son concordantes con la reciente evidencia aportada por el último ECA⁴⁵ y la última revisión sistemática³⁷ publicados, en los que la implementación de DDS no se traduce en un impacto negativo en la ecología de la resistencia. En este último estudio⁴⁵, hubo una reducción estadísticamente significativa en la proporción de pacientes con cultivos de microorganismos resistentes (23,1 vs. 34,6%; diferencia absoluta, -11% [IC 95%: -14,7 a -7,3%]) en el grupo DDS en comparación con el grupo sin DDS.

Descontaminación orofaríngea selectiva versus descontaminación digestiva selectiva

La descontaminación orofaríngea selectiva (DOS) se trata de una modificación de la estrategia DDS sin el componente parenteral e intestinal. En diversos estudios se ha demostrado que la DDS es más eficaz que la DOS en la prevención de infecciones en la UCI^{40,41,58,68}, en la reducción de la mortalidad^{40,68}, y es más coste-efectiva^{69,70}. Asimismo, la carga intestinal y la tasa de adquisición de BGN resistentes tras el alta de la UCI son menores con el uso de la DDS^{40,41,58,71}.

En un ensayo clínico con asignación aleatoria de «cluster»⁴⁰ tanto la DDS como la DOS redujeron significativamente la mortalidad en comparación con los cuidados estándar (OR ajustada: 0,83 [IC 95%: 0,72-0,99] y OR ajustada: 0,86 [IC 95%: 0,69-0,99], respectivamente), lo que corresponde a una reducción absoluta de la mortalidad de 3,5 y 2,9 puntos porcentuales (correspondientes a reducciones relativas del 13% y el 11%) en el día 28 con DDS y DOS, respectivamente. Este ensayo clínico fue el primero en demostrar un beneficio de la supervivencia con el empleo de la DOS. Sin embargo, los pacientes que recibieron DDS tuvieron una menor incidencia de bacteriemias (OR: 0,44 [IC 95% 0,34-0,57]) y de candidemias (OR: 0,65 [IC 95%: 0,49-0,85]) que los que recibieron DOS. Este hallazgo se debe a la reducción de enfermos portadores de *Enterobacterias* y *Candida* sp. cuando son tratados con DDS, y este efecto no se observa con la DOS.

Más recientemente, en un estudio con asignación aleatoria de «cluster»⁴² se compararon los efectos de la DDS (n=6.116) y de la DOS (n=5.881) sobre la mortalidad, la incidencia de bacteriemias y la adquisición de resistencia en 16 UCI. En la versión corregida tras la retractación de la primera versión, en comparación con la DOS, la DDS mostró una disminución significativa de la mortalidad en el día 28 (23,8 vs. 25,7%; OR ajustada: 0,84 [IC 95% 0,75-0,93]); la mortalidad en la UCI (18,4 vs. 20%; OR ajustada: 0,86 [IC 95%: 0,78-0,94]) y la mortalidad hospitalaria (28,2 vs. 26,3%; OR ajustada: 0,85 [IC 95%: 0,79-0,93]). La aplicación de DDS se asoció además con menores tasas de bacteriemia y candidemia, y una menor prevalencia de colonización rectal por BGN resistentes a los antibióticos. Pero, a pesar de que el porcentaje de bacteriemias causadas por MPP resistentes a aminoglucósidos fue inferior durante el tratamiento con DDS, el incremento temporal de la resistencia a aminoglucósidos fue superior en el grupo DDS (0,7 vs. 0,4% al mes).

Tabla 3 Resumen del impacto de la DDS sobre la resistencia antimicrobiana

Autor	Año	Diseño del estudio	Tamaño muestral	Resultados
Hammond JM ¹⁷	1995	Estudio prospectivo sobre los efectos de la DDS en los patrones de resistencia a los antimicrobianos a largo plazo	1.528	Aumento de las infecciones causadas por <i>Enterobacteriaceae</i> y por <i>Acinetobacter</i> ($p=0,05$). Reducción del nivel de resistencia a las cefalosporinas de tercera generación ($p=0,07$). Solo 11 infecciones en 4 años fueron causadas por <i>Enterococcus</i> . Las infecciones estafilocócicas fueron poco frecuentes (5,7% de los ingresos) y el nivel de resistencia a la metilicina no varió. No se produjo ningún aumento de la resistencia a los aminoglucósidos
Leone M ¹⁸	2003	Estudio de casos y controles durante un periodo de 6 años en pacientes politraumatizados	360 casos vs. 360 controles	Se observó un sobrecrecimiento relativo de cocos grampositivos. La resistencia a la metilicina de <i>Staphylococcus epidermidis</i> aumentó, pero no la resistencia de <i>Staphylococcus aureus</i> . La resistencia de BGN a los betalactámicos y los aminoglucósidos fue la misma en los pacientes con DDS y en el grupo de control
de Jonge E ¹⁹	2003	Ensayo clínico prospectivo, controlado, aleatorizado y no cegado	378 DDS vs. 395 controles	Se produjo colonización por bacterias gramnegativas resistentes a ceftazidima, ciprofloxacino, imipenem, polimixina E o tobramicina en 16% de los pacientes con DDS y en el 26% de los pacientes del grupo de control ($p=0,001$). La colonización por enterococos resistentes a la vancomicina se produjo en el 1% pacientes con DDS y en el 1% de los controles ($p=1$). Ningún paciente de los 2 grupos estaba colonizado por SAMR
Heininger A ²⁰	2006	Estudio observacional prospectivo de 5 años en una UCI quirúrgica	1.913 DDS de 7.270	El SAMR permaneció estable y los BGN resistentes a aminoglucósidos y betalactámicos no aumentaron. La resistencia a los aminoglucósidos de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> fue 50% por debajo del valor medio de las UCI alemanas. La frecuencia relativa de enterococos y estafilococos coagulasa negativos fue superior a la de las UCI alemanas
de Smet AM ²¹	2011	Análisis de los datos de un ensayo aleatorizado por grupos. Se evaluó la bacteriemia y la colonización respiratoria por microorganismos altamente resistentes	5.927	DDS frente a DOS: bacteriemia OR 0,41 (IC 95%: 0,18-0,94); colonización respiratoria OR 0,58 (IC 95%: 0,43-0,78)
Ochoa-Ardila ME ²²	2011	Estudio observacional, prospectivo de 5 años en una UCI médico-quirúrgica		El uso prolongado de DDS no se asoció con un aumento de la adquisición de flora resistente a los antibióticos

Tabla 3 (continuación)

Autor	Año	Diseño del estudio	Tamaño muestral	Resultados
Daneman N ²³	2013	Metaanálisis de 64 estudios sobre DDS y DOS en pacientes de UCI		No hubo diferencias en la colonización/infección por microorganismos grampositivos resistentes (SAMR y enterococos resistentes a la vancomicina) (DDS vs. control). No hubo diferencias en la resistencia de BGN a los aminoglucósidos y a las fluoroquinolonas. Reducción de BGN resistentes a la polimixina y resistentes a las cefalosporinas de tercera generación (DDS vs. control)
Oostdijk EA ²⁴	2013	Análisis post-hoc de un ensayo aleatorizado por grupos	455 DDS, 476 DOS, 315 estándar	Las tasas de adquisición en el tracto respiratorio de BGN resistentes a la colistina fueron comparables durante el uso de DDS, DOS y el tratamiento estándar
Oostdijk EAN ²⁵	2014	Ensayo cruzado aleatorizado por grupos que compara 12 meses de DDS con 12 meses de DOS en 16 UCI holandesas	6.040 DDS vs. 5.957 DOS	DDS y DOS se asociaron con bajos niveles de resistencia a los antibióticos. DDS se asoció con una menor prevalencia de portadores rectales de BGN resistentes a los antibióticos, pero un aumento gradual de los BGN resistentes a los aminoglucósidos en comparación con DOS
Houben AJ ²⁶	2014	Base de datos de 32 laboratorios que atienden a 45 UCI para identificar todas las <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>P. aeruginosa</i> y <i>Acinetobacter</i> spp. aisladas de sangre y vías respiratorias		La resistencia a la cefotaxima/ceftriaxona en cepas del tracto respiratorio aumentó en las UCI que no utilizaban DDS/DOS y disminuyó en las que sí lo hacían, al igual que la resistencia a la ciprofloxacina. Reducción en las tasas de resistencia a todos los antimicrobianos con el uso de DDS/DOS
Wittekamp BH ²⁷	2015	Análisis post hoc de 2 ensayos aleatorizados multicéntricos por grupos consecutivos durante 7 años en 5 UCI		La resistencia a la tobramicina en muestras respiratorias y rectales disminuyó significativamente y la resistencia a la colistina en muestras respiratorias no cambió durante el uso a largo plazo de DOS y DDS en comparación con el tratamiento estándar. La prevalencia de BNG resistentes a la colistina y la tobramicina no aumentó durante una media de 7 años de tratamiento DDS o DOS
van der Bij AK ²⁸	2016	Análisis de bases de datos para las tasas de aislamientos de <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Enterococcus faecium</i> , incluidos los fenotipos resistentes, en muestras de sangre y respiratorias de pacientes de UCI entre 2008 y 2013		El uso de DDS/DOS se asoció con mayores tasas de aislamientos de <i>Staphylococcus aureus</i> y <i>Enterococcus faecalis</i> , pero no con fenotipos resistentes

Tabla 3 (continuación)

Autor	Año	Diseño del estudio	Tamaño muestral	Resultados
Sánchez-Ramírez C ²⁹	2018	Estudio prospectivo de cohortes en una UCI médico-quirúrgica de 30 camas	1.998 DDS de 3.948 vs. 994 No DDS	Tras 4 años de uso de DDS se observó una reducción significativa ($p < 0,001$) de las infecciones por BGNMR (RR: 0,31; IC 95%: 0,23-0,41), que se asoció a tasas bajas de colonización resistente a la colistina y la tobramicina
Wittekamp BH ³⁰	2018	Ensayo clínico, multicéntrico, no ciego, con aleatorización por grupos y cruce de intervenciones en 13 UCI	8.665	No se observó ninguna diferencia estadísticamente significativa en la incidencia de nuevas infecciones del torrente sanguíneo por BGNMR y tampoco hubo diferencias significativas en nuevos microorganismos altamente resistentes entre la DDS y la atención estándar
Buitinck S ³¹	2019	Estudio de cohortes observacional realizado en un único centro durante un periodo de 21 años	14.015 (86% DDS)	Las tasas de incidencia de microorganismos resistentes no aumentaron significativamente con el tiempo, pero sí lo hicieron las tasas de resistencia de base medidas en el momento del ingreso para las cefalosporinas, la polimixina B/colistina y el ciprofloxacino con un aumento del 7,9%, del 3,5% y del 8,0% respectivamente
SuDDICU ³²	2022	Ensayo clínico aleatorizado, cruzado y por grupos	8.599	Reducción estadísticamente significativa en la proporción de pacientes con cultivos de microorganismos resistentes (23,1 vs. 34,6%; diferencia absoluta: -11% [IC 95%: $-14,7\%$ a $-7,3\%$]) en el grupo DDS en comparación con el grupo sin DDS
Hammond NE ¹⁶	2022	Metaanálisis de 32 ensayos clínicos aleatorizados en adultos con ventilación mecánica	24.389	No hubo pruebas de que la DDS se asociara con un aumento de la incidencia de organismos resistentes a los antimicrobianos; sin embargo, los datos disponibles sobre la incidencia de cultivos positivos de organismos resistentes a los antimicrobianos no eran susceptibles de agrupación y, por tanto, el grado de certeza era muy bajo

BGN: bacilos gramnegativos; BGNMR: bacilos gramnegativos multirresistentes; DDS: descontaminación digestiva selectiva; DOS: descontaminación orofaríngea selectiva; IC: intervalo de confianza; OR: odds ratio; RR: riesgo relativo; SAMR: *Staphylococcus aureus* meticilínresistente; UCI: unidad de cuidados intensivos.

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

En un análisis posterior⁷⁰ basado en datos de pacientes individuales del estudio de De Smet et al.⁴⁰ y en el estudio de Oostdijk et al.⁴², la DDS mostró una mortalidad hospitalaria significativamente menor y costes similares en comparación con la DOS.

En conclusión, la enfermedad crítica y las intervenciones médicas usadas en su tratamiento favorecen el sobrecrecimiento de la flora intestinal patógena, la colonización y la infección. En pacientes críticos, la DDS permite erradicar los MPP del tracto intestinal, disminuye la incidencia de infecciones y reduce la mortalidad. Por tanto, se recomienda el uso de DDS en pacientes críticos con ventilación mecánica durante más de 48 horas, mediante la correcta aplicación de sus 4 componentes. La modificación del régimen mediante la omisión de uno o más componentes no es, por definición, el empleo de la estrategia DDS y reduce su eficacia. Dado que el régimen tradicional de la DDS no está dirigido a SAMR y a ERV, se recomienda ajustar la fórmula de los antimicrobianos de la DDS mediante la adición de vancomicina en las UCI con una alta endemicidad de estas infecciones por grampositivos. De igual modo, se recomienda la modificación de la fórmula de la DDS en pacientes portadores de MPP resistentes y, de acuerdo con la flora prevalente.

Sin embargo, una las principales barreras para la adopción de la DDS^{72,73} ([material adicional](#)) es que el uso generalizado de antibióticos pueda favorecer la aparición de organismos resistentes, a pesar de que la evidencia disponible no aporta pruebas que respalden esta preocupación. Por tanto, futuras investigaciones deberían ir dirigidas a evaluar cómo difiere la microbiota intestinal y pulmonar de los pacientes críticos que reciben DDS de aquellos que únicamente reciben antibióticos parenterales para el tratamiento de infecciones nosocomiales, de los pacientes hospitalizados no en estado crítico y de una población sana; y, cómo evoluciona la composición de esa microbiota intestinal y pulmonar tras su regreso a la comunidad.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses relevantes.

Agradecimientos

Agradecemos la gran aportación científica a lo largo de los años de los doctores van Saene y Rommes que han permitido dar solidez y afianzar el uso rutinario de la DDS.

En recuerdo y agradecimiento al recientemente fallecido Dr. M.Á. de la Cal, sin cuya colaboración no hubiera sido posible esta revisión.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.medin.2023.05.009](https://doi.org/10.1016/j.medin.2023.05.009).

Bibliografía

- Vincent JL, Sakr Y, Singer M, Martin-Loeches I, Machado FR, Marshall JC, et al., EPIC III Investigators. Prevalence and outcomes of infection among patients in intensive care units in 2017. *JAMA*. 2020;323:1478–87, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.2717>.
- Melsen WG, Rovers MM, Groenwold RH, Bergmans DC, Camus C, Bauer T, et al. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: A meta-analysis of individual patient data from randomised prevention studies. *Lancet Infect Dis*. 2013;13:655–71, [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(13\)70081-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(13)70081-1).
- Adrie C, Garrouste-Orgeas M, Ibn Essaïed W, Schwebel C, Darmon M, Mourvillier B, et al. Attributable mortality of ICU-acquired bloodstream infections: Impact of the source, causative micro-organism, resistance profile and antimicrobial therapy. *J Infect*. 2017;74:131–41, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2016.11.001>.
- Reis MD, Citerio G, Perner A, Dimopoulos G, Torres A, Hoes A, et al. Use of selective digestive tract decontamination in European intensive cares: The ifs and whys. *Minerva Anestesiol*. 2015;81:734–42.
- Johanson WG, Pierce AK, Sanford JP. Changing pharyngeal bacterial flora of hospitalized patients. Emergence of gram-negative bacilli. *N Engl J Med*. 1969;281:1137–40, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM196911202812101>.
- Johanson WG Jr, Pierce AK, Sanford JP, Thomas GD. Nosocomial respiratory infections with gram-negative bacilli. The significance of colonization of the respiratory tract. *Ann Intern Med*. 1972;77:701–6, <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-77-5-701>.
- Bodey GP, Rodriguez V. Protected environment–prophylactic antibiotic programmes; microbiological studies. *Clin Haematol*. 1976;5:395–408.
- Bodey GP. Antibiotic prophylaxis in cancer patients: Regimens of oral, nonabsorbable antibiotics for prevention of infection during induction of remission. *Rev Infect Dis*. 1981;3 Suppl:S259–68.
- Stoutenbeek CP, van Saene HK, Miranda DR, Zandstra DF. The effect of selective decontamination of the digestive tract on colonisation and infection rate in multiple trauma patients. *Intensive Care Med*. 1984;10:185–92, <http://dx.doi.org/10.1007/BF00259435>.
- Stoutenbeek CP, van Saene HKF, Miranda DR, Zandstra DF, Langrehr D. The effect of oropharyngeal decontamination using topical nonabsorbable antibiotics on the incidence of nosocomial respiratory tract infections in multiple trauma patients. *J Trauma*. 1987;27:357–64, <http://dx.doi.org/10.1097/00005373-198704000-00003>.
- Viviani M, van Saene HK, Pisa F, Lucangelo U, Silvestri L, Momesso E, et al. The role of admission surveillance cultures in patients requiring prolonged mechanical ventilation in the intensive care unit. *Anaesth Intens Care*. 2010;38:325–35, <http://dx.doi.org/10.1177/0310057X1003800215>.
- Van Uffelen R, van Saene HK, Fidler V, Löwenberg A. Oropharyngeal flora as a source of bacteria colonizing the lower airways in patients on artificial ventilation. *Intensive Care Med*. 1984;10:233–7, <http://dx.doi.org/10.1007/BF00256259>.
- Stiefel U, Donskey CJ. The role of the intestinal tract as a source for transmission of nosocomial pathogens. *Curr Infect Dis Rep*. 2004;6:420–5, <http://dx.doi.org/10.1086/422002>.
- Kohansky MA, de Pristo MA, Collins JJ. Sub-lethal antibiotic treatment leads to multidrug resistance via radical-induced mutagenesis. *Mol Cell*. 2010;37:311–20, <http://dx.doi.org/10.1016/j.molcel.2010.01.003>.
- Silvestri L, de la Cal MA, van Saene HKF. Ventilator-associated pneumonia prevention: The issue is the control of oropharyngeal and gut overgrowth. *Intensive Care Med*. 2015;41:954–6, <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-015-3750-0>.
- Van Saene HKF, Damjanovic V, Murray AE, de la Cal MA. How to classify infections in intensive care units—the carrier state,

- a criterion whose time has come? *J Hosp Infect.* 1996;33:1–12, [http://dx.doi.org/10.1016/s0195-6701\(96\)90025-0](http://dx.doi.org/10.1016/s0195-6701(96)90025-0).
17. Silvestri L, Sarginson RE, Hughes J, Milanese M, Gregori D, van Saene HK. Most nosocomial pneumonias are not due to nosocomial bacteria in ventilated patients. Evaluation of the accuracy of the 48 h time cut-off using carriage as the gold standard. *Anaesth Intensive Care.* 2002;30:275–82, <http://dx.doi.org/10.1177/0310057X0203000303>.
 18. de La Cal MA, Cerdá E, García-Hierro P, Lorente L, Sánchez-Concheiro M, Díaz C, et al. Pneumonia in patients with severe burns: A classification according to the concept of the carrier state. *Chest.* 2001;119:1160–5, <http://dx.doi.org/10.1378/chest.119.4.1160>.
 19. Silvestri L, van Saene HKF, Weir I, Gullo A. Survival benefit of the full selective digestive decontamination regimen. *J Crit Care.* 2009;24:474, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrc.2008.11.005>.
 20. Silvestri L, de la Cal MA, van Saene HK. Selective decontamination of the digestive tract: The mechanism of action is control of gut overgrowth. *Intensive Care Med.* 2012;38:1738–50, <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-012-2690-1>.
 21. Martínez-Pellús AE, Merino P, Bru M, Canovas J, Seller G, Sapiña J, et al. Endogenous endotoxemia of intestinal origin during cardiopulmonary bypass. Role of type of flow and protective effect of selective digestive decontamination. *Intensive Care Med.* 1997;23:1251–7, <http://dx.doi.org/10.1007/s001340050494>.
 22. Martínez-Pellús AE, Merino P, Bru M, Conejero R, Seller G, Muñoz C, et al. Can selective digestive decontamination avoid the endotoxemia and cytokine activation promoted by cardiopulmonary bypass? *Crit Care Med.* 1993;21:1684–91, <http://dx.doi.org/10.1097/00003246-199311000-00017>.
 23. Neu HC, Aswapokee N, Aswapokee P, Fu KP. HR 756, a new cephalosporin active against gram-positive and gram-negative aerobic and anaerobic bacteria. *Antimicrob Ag Chemother.* 1979;15:279–81, <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.15.2.273>.
 24. Novick WJ Jr. Levels of cefotaxime in body fluids and tissues: A review. *Rev Infect Dis.* 1982;4 Suppl:S346–53, http://dx.doi.org/10.1093/clinids/4.supplement_2.s346.
 25. Álvarez Lerma F, Sánchez García M, Lorente L, Gordo F, Anón JM, Álvarez J, et al. Guidelines for the prevention of ventilator-associated pneumonia and their implementation. The Spanish “Zero-VAP” bundle. *Med Intensiva.* 2014;38:226–36, <http://dx.doi.org/10.1016/j.medin.2013.12.007>.
 26. Pronovost P, Needham D, Berenholtz S, Sinopoli D, Chu H, Cosgrove S, et al. An intervention to decrease catheter-related bloodstream infections in the ICU. *N Engl J Med.* 2006;355:2725–32, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa061115>.
 27. Morar P, Singh V, Makura Z, Jones A, Baines P, Selby A, et al. Differing pathways of lower airway colonization and infection according to mode of ventilation (endotracheal vs tracheostomy). *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002;128:1061–6, <http://dx.doi.org/10.1001/archotol.128.9.1061>.
 28. Nahar J, Buitinck S, Jansen R, Haak EAF, van der Voort PHJ. Use of enteral amikacin to eliminate carriage with multidrug resistant Enterobacteriaceae. *J Infect.* 2019;78:409–21, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2019.02.007>.
 29. Sánchez Ramirez C, Caipe Balcázar L, Hernández Viera MA, Cabrera Santana M, Hipola Escalada S, Sangil Monroy N, et al. Impact after 3 years of application of enteral paramomycin to eradicate colistin and carbapenemase resistant microorganisms in rectal colonization to prevent ICU infections. *Intensive Care Med Exp.* 2015;3:A130, <http://dx.doi.org/10.1186/2197-425X-3-S1-A130>.
 30. Abecasis F, Sarginson RE, Kerr S, Taylor N, van Saene HK. Is selective digestive decontamination useful in controlling aerobic gram-negative bacilli producing extended spectrum beta-lactamases? *Microb Drug Resist.* 2011;17:17–23, <http://dx.doi.org/10.1089/mdr.2010.0060>.
 31. De la Cal MA, Cerdá E, van Saene HKF, García-Hierro P, Negro E, Parra ML, et al. Effectiveness and safety of enteral vancomycin to control endemicity of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a medical/surgical intensive care unit. *J Hosp Infect.* 2004;56:175–83, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhin.2003.09.021>.
 32. Cerdá E, Abella A, de la Cal MA, Lorente JA, García-Hierro P, van Saene HK, et al. Enteral vancomycin controls methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* endemicity in an intensive care burn unit: A 9-year prospective study. *Ann Surg.* 2007;245:397–407, <http://dx.doi.org/10.1097/01.sla.0000250418.14359.31>.
 33. Silvestri L, Milanese M, Oblach L, Fontana F, Gregori D, Guerra R, et al. Enteral vancomycin to control methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* outbreak in mechanically ventilated patients. *Am J Infect Control.* 2002;30:391–9, <http://dx.doi.org/10.1067/mic.2002.122255>.
 34. Silvestri L. 2018 PhD Dissertation. University of Liverpool [consultado 20 Sep 2022]. Disponible en: https://livre.pository.liver.pool.ac.uk/30249_54/
 35. Saidel-Odes L, Polachek H, Peled N, Riesenberk K, Schlaeffer F, Trabelsi Y, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of selective digestive decontamination using oral gentamicin and oral polymyxin E for eradication of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* carriage. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2012;33:14–9, <http://dx.doi.org/10.1086/663206>.
 36. Minozzi S, Pifferi S, Brazzi L, Pecoraro V, Montrucchio G, D’Amico R. Topical antibiotic prophylaxis to reduce respiratory tract infections and mortality in adults receiving mechanical ventilation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;CD000022, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD000022.pub4>.
 37. Hammond NE, Myburgh J, Seppelt I, Garside T, Vlok R, Mahendran S, et al. Association between selective decontamination of the digestive tract and in-hospital mortality in intensive care unit patients receiving mechanical ventilation: A systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2022;328:1922–34, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2022.19709>.
 38. Silvestri L, van Saene HK, Milanese M, Gregori D, Gullo A. Selective decontamination of the digestive tract reduces bacterial bloodstream infection and mortality in critically ill patients. Systematic review of randomized, controlled trials. *J Hosp Infect.* 2007;65:187–203, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhin.2006.10.014>.
 39. De Jonge E, Schultz MJ, Spanjaard L, Bossuyt PM, 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, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)14409-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14409-1).
 40. de Smet AM, Kluytmans JA, Cooper BS, Mascini EM, Benus RF, van der Werf TS, et al. Decontamination of the digestive tract and oropharynx in ICU patients. *N Engl J Med.* 2009;360:20–31, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0800394>.
 41. Price R, MacLennan G, Glen J, SuDDICU Collaboration. Selective digestive or oropharyngeal decontamination and topical oropharyngeal chlorhexidine for prevention of death in general intensive care: Systematic review and network meta-analysis. *BMJ.* 2014;348:g2197, <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.g2197>.
 42. Oostdijk EAN, Kesecioglu J, Schultz MJ, Visscher CE, de Jonge E, van Essen EHR, et al. Notice of retraction and replacement: Oostdijk et al. Effects of decontamination of the oropharynx and intestinal tract on antibiotic resistance in ICUs: A randomized clinical trial. *JAMA.* 2014;312:1429–1437. *JAMA.* 2017;317:1583–4, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2017.1282>.
 43. Plantinga NL, de Smet AMGA, Oostdijk EAN, de Jonge E, Camus C, Krueger WA, et al. Selective digestive and oropharyngeal decontamination in medical and surgical

- ICU patients: Individual patient data meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2018;24:505–13, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2017.08.019>.
44. Krueger WA, Lenhart FP, Neeser G, Ruckdeschel G, Schreckhase H, Eissner HJ, et al. Influence of combined intravenous and topical antibiotic prophylaxis on the incidence of infections, organ dysfunctions, and mortality in critically ill surgical patients: A prospective, stratified, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166:1029–37, <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.2105141>.
 45. SuDDICU Investigators for the Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group Myburgh JA, Seppelt IM, Goodman F, Billot L, Correa M, Davis JS, et al. Effect of selective decontamination of the digestive tract on hospital mortality in critically ill patients receiving mechanical ventilation: A randomized clinical trial. *JAMA.* 2022;328:1911–21, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2022.17927>.
 46. De la Cal MA, Cerdá E, García-Hierro P, van Saene HK, Gómez-Santos D, Negro E, et al. Survival benefit in critically ill burned patients receiving selective decontamination of the digestive tract: A randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Ann Surg.* 2005;241:424–30, <http://dx.doi.org/10.1097/01.sla.0000154148.58154.d5>.
 47. Sánchez García M, Cambronero Galache JA, López Diaz J, Cerdá Cerdá E, Rubio Blasco J, Gómez Aguinaga MA, et al. Effectiveness and cost of selective decontamination of the digestive tract in critically ill intubated patients. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158:908–16, <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.158.3.9712079>.
 48. Rodríguez-Roldán JM, Altuna-Cuesta A, López A, Carrillo A, García J, León J, et al. Prevention of nosocomial lung infection in ventilated patients: Use of an antimicrobial pharyngeal nonabsorbable paste. *Crit Care Med.* 1990;18:1239–42, <http://dx.doi.org/10.1097/00003246-199011000-00011>.
 49. Palomar M, Alvarez-Lerma F, Jorda R, Bermejo B. Prevention of nosocomial infection in mechanically ventilated patients: Selective digestive decontamination versus sucralfate. *Clin Intensive Care.* 1997;8:228–35.
 50. Ruza F, Alvarado F, Herruzo R, Delgado MA, García S, Dorao P, et al. Prevention of nosocomial infection in a pediatric intensive care unit (PICU) through the use of selective digestive decontamination. *Eur J Epidemiol.* 1998;14:719–27, <http://dx.doi.org/10.1023/a:1007487330893>.
 51. Wittekamp BH, Plantinga NL, Cooper BS, Lopez-Contreras J, Coll P, Mancebo J, et al. Decontamination strategies and bloodstream infections with antibiotic-resistant microorganisms in ventilated patients: A randomized clinical trial. *JAMA.* 2018;320:2087–98, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2018.13765>.
 52. Taylor N, Rommes H, van Saene H. Decontamination strategies for critically ill patients. *JAMA.* 2019;321:1408–9, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2019.0452>.
 53. Spronk PE, Cuthbertson BH. Decontamination strategies for critically ill patients. *JAMA.* 2019;321:1409, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2019.0448>.
 54. Bonten M. Selective decontamination of the digestive tract: An answer at last? *JAMA.* 2022;328:2310–1, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2022.18623>.
 55. Brun-Buisson C, Legrand P, Rauss A, Richard C, Montravers F, Besbes M, et al. Intestinal decontamination for control of nosocomial multiresistant gram-negative bacilli. Study of an outbreak in an intensive care unit. *Ann Intern Med.* 1989;110:873–81, <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-110-11-873>.
 56. Salgado CD, Giannetta ET, Farr BM. Failure to develop vancomycin-resistant *Enterococcus* with oral vancomycin treatment of *Clostridium difficile*. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2004;25:413–7, <http://dx.doi.org/10.1086/502415>.
 57. Oostdijk EA, de Smet AM, Kesecioglu J, Bonten MJ. Decontamination of cephalosporin-resistant Enterobacteriaceae during selective digestive tract decontamination in intensive care units. *J Antimicrob Chemother.* 2012;67:2250–3, <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dks187>.
 58. De Smet AM, Kluytmans JA, Blok HE, Mascini EM, Benus RF, Bernards AT, et al. Selective digestive tract decontamination and selective oropharyngeal decontamination and antibiotic resistance in patients in intensive-care units: An open label, clustered group-randomised, crossover study. *Lancet Infect Dis.* 2011;11:372–80, [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(11\)70035-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(11)70035-4).
 59. Daneman N, Sarwar S, Fowler RA, Cuthbertson BH. Effect of selective decontamination on antimicrobial resistance in intensive care units: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2013;13:328–41, [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(12\)70322-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(12)70322-5).
 60. Ochoa-Ardila ME, García-Cañas A, Gomez-Mediavilla K, Alía I, García-Hierro P, Taylor N, et al. Long-term use of SDD does not increase antibiotic resistance: A 5-year prospective cohort study. *Intensive Care Med.* 2011;37:1458–65, <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-011-2307-0>.
 61. Buitinck S, Jansen R, Rijkenberg S, Wester JPJ, Bosman RJ, van der Meer NJM, et al. The ecological effects of selective decontamination of the digestive tract (SDD) on antimicrobial resistance: A 21-year longitudinal single-centre study. *Crit Care.* 2019;23:208, <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-019-2480-z>.
 62. Sánchez-Ramírez C, Hípola-Escalada S, Cabrera-Santana M, Hernández-Viera MA, Caípe-Balcázar L, Saavedra P, et al. Long-term use of selective digestive decontamination in an ICU highly endemic for bacterial resistance. *Crit Care.* 2018;22:141, <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-018-2057-2>.
 63. Leone M, Albanese J, Antonini F, Nguyen-Michel A, Martin C. Long-term (6-year) effect of selective digestive decontamination on antimicrobial resistance in intensive care, multiple-trauma patients. *Crit Care Med.* 2003;31:2090–5, <http://dx.doi.org/10.1097/01.CCM.0000079606.16776.C5>.
 64. Heininger A, Meyer E, Schwab F, Marschal M, Unertl K, Krueger WA. Effects of long-term routine use of selective digestive decontamination on antimicrobial resistance. *Intensive Care Med.* 2006;32:1569–76, <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-006-0304-5>.
 65. Houben AJ, Oostdijk EA, van der Voort PH, Monen JC, Bonten MJ, van der Bij AK, ISIS-AR Study Group. Selective decontamination of the oropharynx and the digestive tract, and antimicrobial resistance: a 4 year ecological study in 38 intensive care units in the Netherlands. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69:797–804, <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkt416>.
 66. Hammond JM, Potgieter PD. Long-term effects of selective decontamination on antimicrobial resistance. *Crit Care Med.* 1995;23:637–45, <http://dx.doi.org/10.1097/00003246-199504000-00010>.
 67. Wittekamp BH, Oostdijk EA, de Smet AMG, Bonten MJ. Colistin and tobramycin resistance during long-term use of selective decontamination strategies in the intensive care unit: A post hoc analysis. *Crit Care.* 2015;19:113, <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-015-0838-4>.
 68. Zhao D, Song J, Gao X, Gao F, Wu Y, Lu Y, 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;9:3617–24, <http://dx.doi.org/10.2147/DDDT.S84587>.
 69. Oostdijk EA, de Wit GA, Bakker M, de Smet AM, Bonten MJ, Dutch SOD-SDD trialists group. Selective decontamination of the digestive tract and selective oropharyngeal decontamination in intensive care unit patients: A cost-effectiveness analysis. *BMJ Open.* 2013;3:e002529, <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2012-002529>.

70. van Hout D, Plantinga NL, Bruijning-Verhagen PC, Oostdijk EAN, de Smet A, de Wit GAd, 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;9:e028876, <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2018-028876>.
71. De Jonge E, de Wilde RB, Juermans NP, Oostdijk EA, Bernards AT, van Essen EH, 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, <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-018-2170-2>.
72. Cuthbertson BH, Campbell MK, MacLennan G, Duncan EM, Marshall AP, Wells EC, et al. Clinical stakeholders' opinions on the use of selective decontamination of the digestive tract in critically ill patients in intensive care units: An international Delphi study. *Crit Care*. 2013;17:R266, <http://dx.doi.org/10.1186/cc13096>.
73. Canter RR, Harvey SE, Harrison DA, Campbell MK, Rowan KM, Cuthbertson BH, et al., SuDDICU Investigators. Observational study of current use of selective decontamination of the digestive tract in UK critical care units. *Br J Anaesth*. 2014;113:610–7, <http://dx.doi.org/10.1093/bja/aeu108>.