



DEBATES EN MEDICINA INTENSIVA/EMPLEO DE DESCONTAMINACIÓN SELECTIVA DIGESTIVA.
LA UTILIDAD DE LA DDS NO ESTÁ DEMOSTRADA

Descontaminación: un tratamiento sin indicaciones

E. Palencia Herrejón* y P. Rico Cepeda

Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Infanta Leonor, Madrid, España

Recibido el 8 de abril de 2010; aceptado el 12 de abril de 2010

PALABRAS CLAVE

Neumonía asociada a la ventilación mecánica;
Descontaminación digestiva selectiva;
Profilaxis antibiótica;
Resistencia a antibióticos

KEYWORDS

Ventilator-associated pneumonia;
Selective digestive decontamination;
Antibiotic prophylaxis;
Antibiotic resistance

Resumen

La prevención de la neumonía asociada a la ventilación mecánica (NAV) es un objetivo prioritario en las unidades de cuidados intensivos (UCI). Para conseguirlo, las guías de práctica clínica recomiendan la aplicación simultánea de un conjunto heterogéneo de medidas que ha mostrado su efectividad, de manera que en la actualidad se asiste a una reducción de la incidencia de la NAV hasta cifras que hasta hace poco se consideraban inalcanzables; un mayor cumplimiento de las guías de práctica clínica se ha traducido en múltiples estudios en tasas de NAV que se aproximan a cero. Frente a las medidas recomendadas en las guías de práctica clínica, la descontaminación digestiva selectiva (DDS), aplicada junto con otras medidas de control de infecciones, ha mostrado eficacia en hospitales con elevada incidencia basal de neumonía, pero su efectividad en hospitales con buen cumplimiento de las guías de práctica clínica y tasas bajas de NAV es altamente improbable. Un serio inconveniente de la DDS es el riesgo de favorecer la selección de microorganismos resistentes, que pueden diseminarse fácilmente por la unidad de cuidados intensivos y el hospital. Con los estándares actuales de prevención de infecciones, la DDS es una medida innecesaria y de riesgo, que no debe emplearse de manera generalizada. Aún no se conoce en qué situaciones la DDS puede aumentar la efectividad de las medidas preventivas estándares correctamente aplicadas.

© 2010 Elsevier España, S.L. y SEMICYUC. Todos los derechos reservados.

Decontamination. A treatment without indications

Abstract

The prevention of ventilator-associated pneumonia (VAP) is a priority in the Intensive Care Unit (ICU). To achieve this goal, clinical practice guidelines recommend the simultaneous application of a heterogeneous group of preventive measures of proven effectiveness. That is why we are presently seeing a reduction in VAP incidence to values previously considered unreachable. Better compliance with clinical practice guidelines has resulted in VAP rates

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: palenciah@gmail.com (E. Palencia Herrejón).

approaching zero in multiple studies. Faced with the measures recommended in these guidelines, selective digestive decontamination (SDD), used together with other infection control practices, has shown efficacy in hospitals with high baseline incidence of pneumonia. However, its effectiveness in hospitals with good compliance of clinical practice guidelines and lower rates of VAP is highly unlikely. A serious drawback of DDS is the risk of favoring the selection of resistant microorganisms that can spread easily through the ICU and the hospital. With current standards of infection prevention, DDS is an unnecessary and risky measure, which should not be used on a widespread basis. Those situations in which the DDS may increase the effectiveness of properly implemented standard measures are still unknown.

© 2010 Elsevier España, S.L. and SEMICYUC. All rights reserved.

Recientemente se ha tratado en esta revista sobre la prevención de las infecciones en las unidades de cuidados intensivos (UCI) en general¹ y sobre la prevención de la neumonía asociada a la ventilación mecánica (NAV) mediante el uso de «descontaminación digestiva selectiva» (DDS) en particular². El primero de los artículos ni siquiera menciona la DDS entre las medidas a aplicar para prevenir la NAV. En el segundo, los autores se preguntan cómo no se utiliza la que consideran «la intervención mejor evaluada en cuidados intensivos para reducir la morbilidad de las infecciones». Sin duda, la aplicación de la DDS en las UCI es una medida controvertida, pero lo es de manera un tanto asimétrica. Mientras que los no partidarios de la descontaminación tienden a ignorarla más que a rebatirla, sus partidarios abogan por el uso obligado de esta medida preventiva, hasta ahora con muy poco éxito, y lo hacen en ocasiones de forma un tanto beligerante³⁻⁷, pretendiendo ser depositarios de las esencias de la «medicina basada en la evidencia»⁸. Por tanto, con la certeza de hacernos merecedores de sus críticas, mostraremos aquí los importantes inconvenientes de este tratamiento que, a nuestro juicio, la invalidan como una medida de uso generalizado y, mucho menos de obligado cumplimiento.

Dado que en distintos estudios se han propuesto y se han evaluado distintas pautas de «descontaminación», que consisten en la administración prolongada y por distintas vías (orofaríngea tópica, enteral e intravenosa en distintas combinaciones) de varios antibióticos, emplearemos aquí indistintamente el término «profilaxis antibiótica»⁹, que describe mejor la naturaleza y el objetivo de este tratamiento, y que es también el término empleado por Liberati en la revisión sistemática de la colaboración Cochrane¹⁰.

La profilaxis antibiótica se ha investigado en muchos ensayos clínicos desde hace más de 20 años, y aparentemente ha demostrado eficacia para reducir la incidencia de NAV e incluso para reducir la mortalidad¹⁰. ¿Por qué entonces no se generaliza su uso? ¿Por qué las principales guías de práctica clínica no recomiendan su aplicación, lo que provoca la impaciencia, cuando no la irritación de sus partidarios?

Creemos necesario superar la controversia, al menos tal como está planteada en sus términos actuales. Para ello, los partidarios de la descontaminación deben asumir sus limitaciones y sus riesgos, en lugar de hacer recuento del número de ensayos clínicos y metaanálisis que la sustentan, y los no partidarios deben aportar argumentos sólidos por los que el uso de la descontaminación debe reservarse a

circunstancias concretas. En definitiva, de lo que se trata es de que cada UCI decida qué medidas debe tomar en cada momento y en cada circunstancia para reducir sus tasas de infección nosocomial y aproximarse así al objetivo común de conseguir un hospital libre de infecciones.

¿Qué dicen las guías de práctica clínica?

Ninguna de las principales guías de práctica clínica y recomendaciones para la prevención de la NAV¹¹⁻¹⁵ considera la profilaxis antibiótica como una medida para aplicar de manera habitual, si bien ninguna de ellas niega su capacidad para reducir la incidencia de NAV. Lo que se cuestiona es su aportación frente al resto de las medidas consideradas efectivas, y su seguridad, ante el riesgo de favorecer la selección de microorganismos resistentes (MR). Ni las citadas guías de práctica clínica ni la más actual revisión sistemática de la Cochrane¹⁰ incluyen en su evaluación el ensayo clínico más reciente, el estudio multicéntrico holandés de De Smet et al¹⁶. Este estudio es importante por ser el de mayor tamaño realizado hasta la fecha, con casi 6.000 pacientes (casi tantos como todos los demás juntos), y por ser contemporáneo, llevado a cabo con los estándares de cuidados actuales, por lo que merece una valoración más detenida. Por desgracia, el estudio holandés no ha resuelto la controversia: mientras para los partidarios de la profilaxis antibiótica supone una demostración más de su eficacia¹⁷, otros han señalado sus importantes limitaciones^{9,18-22}.

¿Se usa la profilaxis antibiótica?

Aunque Holanda es el país donde más se ha estudiado la descontaminación y sus guías de práctica clínica la recomiendan, la profilaxis antibiótica solo se utiliza en el 30% de las UCI, por considerar el resto insuficiente la evidencia a su favor²³. En el Reino Unido, la profilaxis antibiótica solo se emplea en el 5% de las UCI²⁴, y se alegan como principales motivos para no usarla la creencia de que no existe suficiente evidencia de su utilidad y el temor a la aparición de resistencias bacterianas. En España, la descontaminación está aún menos extendida. En una encuesta realizada en Andalucía en 2003, la profilaxis antibiótica solo se utilizaba en una de 28 UCI (3,5%)²⁵. Los datos más recientes aportados por el registro ENVIN-HELICS del año 2008²⁶ muestran que de 13.824 pacientes, solo 154 recibieron DDS faríngea y 132

recibieron DDS faríngea y gástrica, lo que suma entre las 2 modalidades el 2,1% de todos los pacientes incluidos.

Eficacia de la profilaxis antibiótica: limitaciones de los estudios previos

Los partidarios de la descontaminación han señalado repetidamente el elevado número de ensayos clínicos que han evaluado este tratamiento. Pero como ocurre con otras intervenciones terapéuticas, se ha comprobado que los estudios de mayor calidad presentan resultados menos favorables para la descontaminación. En un análisis de 32 ensayos clínicos²⁷, por cada punto de aumento en la calidad en una escala de 0–13, la eficacia terapéutica se reducía en un 6%. Los estudios de «alta calidad» (7 o más puntos) presentaron una reducción del riesgo de neumonía del 32%, y los de «baja calidad» presentaron una reducción del riesgo de neumonía del 53%. Los principales aspectos de la calidad relacionados con los resultados fueron el modo de selección de los pacientes, la secuencia de asignación del tratamiento y el cegamiento de médicos y radiólogos al tratamiento recibido. La relación inversa entre calidad metodológica y efecto terapéutico indica que los resultados publicados respecto a la eficacia de la profilaxis antibiótica en la prevención de la NAV son demasiado optimistas.

Otro factor que contribuye a inflar la aparente eficacia de la profilaxis antibiótica es el efecto beneficioso que ejerce el establecimiento simultáneo de otras intervenciones que se aplican junto con la descontaminación, y que se consideran parte del protocolo «completo» de la DDS: las «medidas enérgicas de higiene», la realización de cultivos de vigilancia y la monitorización de la tasa de infecciones, e incluso la restricción del uso de determinados antibióticos. Todas estas son medidas que tienen una influencia independiente sobre el riesgo de infección nosocomial, y pueden contribuir así al beneficio aparente de la profilaxis antibiótica, pero que no deben atribuirse a ésta. En particular, la vigilancia se considera un componente necesario de los protocolos de descontaminación, como de cualquier otra estrategia preventiva de la infección nosocomial, y ha mostrado ser una intervención eficaz en sí misma para disminuir las tasas de infección^{28–32}.

En tercer lugar, la eficacia encontrada en los ensayos clínicos no se traduce directamente en efectividad a la hora de su aplicación clínica, ya que las circunstancias de la práctica diaria difieren en muchos aspectos de aquéllas en que se llevó a cabo la investigación. En este sentido, se ha señalado que los resultados de los ensayos clínicos sobre descontaminación realizados en ámbitos con baja prevalencia de MR no son extrapolables a ámbitos con prevalencias elevadas^{16,33}, que son la norma en nuestro país³⁴. Distintas circunstancias han llevado a modificar las pautas de descontaminación utilizadas en determinadas unidades, y a suspenderlas por completo en otras. Entre las modificaciones propuestas se encuentran: 1) la adición de vancomicina enteral en unidades con presencia endémica de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM); 2) la sustitución de tobramicina por paromomicina en caso de presencia de gramnegativos productores de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), y 3) la sustitución de la tobramicina y la polimixina por paromomicina en lugares

con alta prevalencia de *Serratia*³⁵. La mayoría de estas modificaciones no se han evaluado suficientemente y suponen, por tanto, una práctica no basada en la evidencia.

Es obligado plantearse en qué contextos clínicos puede ser más o menos beneficiosa la profilaxis antibiótica, lejos de considerarla una medida «todo terreno». A pesar de ser una de las más estudiadas, la insistencia en considerarla una medida de aplicación universal ha dificultado paradójicamente el avance en el conocimiento de su efectividad real, y no se ha realizado, que sepamos, un análisis sistemático de las distintas variables clínicas que influyen en su eficacia, tales como el tipo de hospital y de unidad, el tipo de pacientes y su gravedad, los patrones de resistencia a antibióticos y otros factores. Y sobre todo, no se ha llevado a cabo una comparación fiable de la profilaxis antibiótica con otras intervenciones para la prevención de la NAV: la profilaxis antibiótica se ha comparado con la nada. Al desconocerse de esta manera sus ventajas e inconvenientes relativos, las razones de seguridad (el riesgo de favorecer la aparición de resistencias) han pesado a la hora de no recomendar la adopción generalizada de esta medida.

Por último, el factor probablemente más importante que limita la generalización de los resultados de los ensayos clínicos sobre descontaminación es el elevado riesgo basal de neumonía de los pacientes incluidos en los ensayos clínicos. Así, en el metaanálisis de Liberati¹⁰, la incidencia de neumonía en los grupos control que se comparan con la DDS es superior al 40% en 9 de los 15 estudios analizados, y la incidencia global es del 34,1%, cifras excesivas que indican, o bien que el riesgo en los pacientes estudiados era enorme, o bien que las medidas de control de infecciones de los centros participantes eran insuficientes, si las comparamos con los estándares actuales, como la incidencia de NAV del 13,9% del informe ENVIN 2008²⁶ y las cifras muy inferiores de países como EE. UU.³⁶ o Alemania³⁷. El reto que se plantea en la actualidad es la «neumonía cero», y a este horizonte parecen estarse aproximando muchas UCI que no practican la profilaxis antibiótica. ¿Para qué entonces recurrir a ella? La elevada incidencia basal de NAV en los ensayos clínicos de descontaminación cuestiona muy seriamente su validez externa y los hace difícilmente extrapolables a la situación actual, al menos en centros donde las medidas estándares de control de infecciones funcionen de manera adecuada.

Un ejercicio estadístico sencillo muestra que, aun si consideramos un efecto terapéutico generoso para la profilaxis antibiótica (una reducción del riesgo de neumonía de un 50% y una mortalidad atribuible a la NAV del 10%), la efectividad del tratamiento disminuirá en relación directa con el riesgo basal de neumonía. Así, con un riesgo basal de NAV del 5%, haría falta descontaminar a 40 pacientes para evitar una neumonía, y a 400 pacientes para evitar una muerte. La efectividad será aun menor si consideramos la existencia de una relación entre riesgo basal y efecto terapéutico, de manera que la eficacia de la profilaxis antibiótica sea menor con riesgos basales menores. Así, si el riesgo relativo fuera de 0,75 en lugar de 0,5 cuando el riesgo de NAV es bajo, el NNT pasaría a ser de 80 y solo se evitarían 13 episodios de NAV por cada 1.000 pacientes tratados y habría que tratar a 800 pacientes para evitar una muerte. Con esta perspectiva parecen muy poco realistas las cifras esgrimidas por los partidarios de la profilaxis antibiótica, cuyos datos indican que harían falta 18 tratamientos para

Tabla 1 Relación entre riesgo basal de neumonía asociada a la ventilación mecánica y eficacia de la profilaxis antibiótica

Riesgo basal de NAV (%)	RR 0,5		RR 0,75	
	NNT	NAV (-)	NNT	NAV (-)
5	40	25	80	13
10	20	50	40	25
15	13	75	27	38
20	10	100	20	50
25	8	125	16	63
30	7	150	13	75

NAV: neumonía asociada a la ventilación mecánica; NAV (-): número de episodios de neumonía asociada a la ventilación mecánica evitados por cada 1.000 tratamientos; NNT: número de tratamientos necesario para prevenir una neumonía; RR: riesgo relativo de presentar neumonía asociada a la ventilación mecánica con profilaxis antibiótica respecto a ausencia de profilaxis (valores hipotéticos: eficacia elevada [riesgo relativo: 0,5] y eficacia moderada [riesgo relativo: 0,75]).

salvar una vida³⁸. La lógica de los números indica: 1) que la efectividad de la profilaxis antibiótica en distintas UCI será muy distinta en función de la incidencia de neumonía que presenten, y 2) que en una UCI con baja incidencia de NAV el impacto de la implantación de la DDS sería muy escaso, aun si consideramos una elevada eficacia de la descontaminación (tabla 1), y tanto la relación beneficio/riesgo como coste/efectividad serían desfavorables.

¿Aporta nueva evidencia el estudio holandés?

El estudio de De Smet et al¹⁶ fue un ensayo clínico aleatorizado por grupos («clusters») realizado en 13 UCI holandesas, que incluyó a 5.939 pacientes y comparó el tratamiento «estándar» (que no se define en el artículo) con la profilaxis antibiótica tópica («descontaminación orofaríngea selectiva» [DOS]) y la profilaxis antibiótica tópica, enteral y endovenosa combinadas (la DDS). Su objetivo principal era evaluar el efecto de la profilaxis antibiótica sobre la mortalidad a los 28 días, dando por descontado que su eficacia en la disminución de la NAV está ya ampliamente demostrada, motivo por el que sorprendentemente no se recogió este dato. Los objetivos secundarios eran evaluar la mortalidad hospitalaria, la duración de las estancias y la seguridad de la intervención, en particular la selección de MR y el riesgo de presentar infecciones tras interrumpir la DDS. La mortalidad a los 28 días fue del 27,5% con el tratamiento estándar, del 26,9% con DDS y del 26,6% con DOS, diferencias mínimas y no significativas; a su vez, la mortalidad hospitalaria (objetivo principal del estudio cuando se diseñó y que se cambió a posteriori) fue del 31,8% con el tratamiento estándar, del 32,6% con DDS y del 30,7% con DOS, diferencias también irrelevantes y no significativas. La descontaminación no acortó la duración de la ventilación mecánica ni de la estancia en la UCI o en el hospital, incluso tendió a aumentarlas. Los autores presentaron estos resultados negativos en foros científicos³⁹. Sin embargo, posteriormente decidieron reanalizar los datos

con nuevas técnicas estadísticas y realizaron regresión logística multivariante de efectos aleatorios, con la que consiguieron encontrar una reducción significativa de la mortalidad ajustada al comparar las 2 pautas de profilaxis con los cuidados estándares (para la DOS: OR de 0,86; IC 95% de 0,74–0,99, y para la DDS: OR de 0,83; IC 95% de 0,72–0,97).

El tipo de análisis estadístico final elegido supone la existencia de un sesgo de publicación selectiva, por el que se presentan los resultados estadísticos que son favorables para las tesis que favorecen los investigadores, en vez de los que se planificaron en el diseño del estudio. Y ni siquiera son los técnicamente correctos. A este respecto, se ha señalado que la regresión logística es una técnica inadecuada cuando el número de grupos es menor de 15 o 20 (como ocurre en el estudio holandés), y que cuando el desenlace es binario es mejor sustituirla por ecuaciones estimativas generalizadas⁴⁰. El modelo de regresión logística de efectos aleatorios elegido es problemático porque da lugar a resultados inestables, que dependen del método de cálculo empleado, cuya cuadratura se debe comprobar mediante la repetición de los cálculos con distintos puntos de integración; los resultados no se deben interpretar si las estimaciones difieren en más del 0,1% al cambiar el número de puntos de integración empleados⁴⁰; la información suministrada por los autores del estudio holandés no hace suponer que se llevaran a cabo todas estas comprobaciones.

Durante el período de estudio no se apreció un aumento en la aparición de infecciones por MR¹⁶. Sin embargo, posteriormente se observó⁴¹ que, tras la interrupción de la descontaminación, los pacientes que habían recibido profilaxis antibiótica presentaron un riesgo casi un 50% mayor de presentar infecciones nosocomiales que los que recibieron tratamiento estándar en los 14 días siguientes al alta de la UCI (que no alcanzó significación estadística debido al pequeño tamaño muestral) y un riesgo de infecciones quirúrgicas de 2 y 3 veces mayor, respectivamente, para la DOS y para la DDS ($p=0,04$).

Uno de los 13 hospitales participantes en el estudio holandés¹⁹ presentó un brusco aumento en la prevalencia de *Enterococcus faecium* resistente a ampicilina, conocido precursor de la emergencia de enterococo resistente a vancomicina (ERV), que se mantuvo elevada una vez finalizado el estudio, hasta que se produjo la primera epidemia nosocomial de ERV en la historia de ese centro, que afectó a 30 pacientes y obligó a cerrar 8 áreas de hospitalización, incluidas 4 UCI.

Asimismo, se ha comunicado que el uso de descontaminación en el estudio holandés se siguió de un aumento de las resistencias a antimicrobianos⁴². En un subestudio que cuantificó la ecología bacteriana en las 13 UCI participantes, la colonización intestinal por bacilos gramnegativos resistentes a ceftazidima, a tobramicina y a ciprofloxacino aumentó sustancialmente (para ceftazidima del 5 al 15%, y para tobramicina y ciprofloxacino del 7 al 13%), mientras que la prevalencia de MR a estos antibióticos aumentó en el tracto respiratorio desde menos del 6% hasta más del 10%. En el editorial acompañante, Wunderink⁴³ destaca el riesgo de aparición y diseminación de gramnegativos productores de BLEE por la presión ejercida debido al componente intravenoso de los protocolos de descontaminación (cefotaxima). En este estudio se recogieron muestras de todos los pacientes ingresados en las UCI, y no solo de los pacientes

a los que se aplicó la descontaminación. Hay que destacar que en el estudio holandés los pacientes que recibieron descontaminación representaron el 80% de las estancias en la UCI, pero solo el 30% de los ingresos. El incierto beneficio de la descontaminación podría verse así sobrepasado por un aumento en la prevalencia de MR, dentro y fuera de la UCI, difíciles de tratar, que afectaría también a los pacientes que no han recibido la descontaminación.

Por último, en un subestudio del multicéntrico holandés⁴⁴, se recogieron muestras fecales de los pacientes que recibieron DDS, DOS y no descontaminación, y se realizó hibridación in situ para analizar la microflora fecal. No se encontraron diferencias en el recuento total de bacterias por gramo de heces, mientras que la concentración de *Faecalibacterium prausnitzii*, importante componente anaerobio de la flora saprofitas del colon, se encontró muy reducida en el grupo DDS comparado con el DOS y el grupo control. Las enterobacterias fueron suprimidas durante la DDS, comparado con los otros 2 grupos, y se produjo un aumento en la concentración de enterococos en los pacientes que recibieron DDS. El estudio muestra los profundos cambios inducidos por la DDS (por sus componentes enteral e intravenoso) sobre la flora fecal; *F. prausnitzii* es un importante productor de butirato, la principal fuente de energía para los colonocitos, y posee propiedades antiinflamatorias⁴⁵; la reducción de esta flora microbiótica podría contrarrestar su potencial efecto beneficioso. Los hallazgos de este estudio indican que la profilaxis antibiótica en realidad ni es «descontaminación» (ya que no reduce el número total de bacterias), ni es «selectiva» (ya que suprime la flora comensal anaerobia).

Aumento de resistencias asociado al uso de antibióticos

Está ampliamente documentado que el factor más importante para el desarrollo de MR es la utilización de antibióticos, tanto en los hospitales como a nivel comunitario⁴⁶⁻⁴⁸. Levy⁴⁹ formuló 5 principios subyacentes al desarrollo de resistencias que destacan la importancia del uso de antibióticos como factor de riesgo: 1) con el tiempo suficiente aparecen resistencias a los antibióticos en uso; 2) la resistencia a los antibióticos es progresiva y evoluciona desde niveles bajos hasta intermedios o altos; 3) los microorganismos que son resistentes a un antibiótico son más susceptibles de hacerse resistentes a otros; 4) una vez que aparece la resistencia, la tendencia a disminuir, si es que existe, es lenta, y 5) el impacto ecológico del uso de antibióticos afecta no solo a la persona que los recibe, sino a todo el entorno.

Muchos estudios han encontrado una asociación entre el uso previo de antibióticos y el desarrollo de NAV debido a MR⁵⁰⁻⁵². Las consecuencias clínicas de un aumento de las infecciones producidas por MR son también de sobra conocidas: un mayor riesgo de retrasar el tratamiento antibiótico apropiado, que se asocia en los casos de sepsis grave y shock séptico a una mortalidad hasta 5 veces mayor⁵³, y un aumento en el coste, derivado del mayor gasto farmacéutico y la prolongación de las estancias⁵⁴.

En nuestro país hay datos recientes que muestran cómo el consumo de algunos antimicrobianos influye negativamente en la sensibilidad a otros, y esta influencia es inmediata en

algunos casos (imipenem, piperacilina-tazobactam y cefalosporinas de tercera generación), o puede retrasarse uno (ciprofloxacino, aminoglucósidos y amoxicilina-ácido clavulámico) o 2 años en otros casos (consumo de macrólidos y SARM)⁵⁵. Recientemente se ha comunicado el efecto a largo plazo de la introducción de la DDS en un hospital español sobre los aislamientos y las resistencias bacterianas⁵⁶, y se encontró un aumento en el aislamiento de *Enterococcus* y un aumento progresivo de la resistencia de *Pseudomonas aeruginosa* a imipenem, tobramicina y ciprofloxacino.

Muchos de los ensayos clínicos que han estudiado la eficacia de la descontaminación no han analizado la aparición de resistencias o lo han hecho de forma fragmentaria e incompleta, y los que lo han hecho rara vez lo han considerado un objetivo primario. No obstante, dado que los antibióticos utilizados para la descontaminación son mayoritariamente activos contra bacterias aerobias gramnegativas (BGN), son predecibles sus puntos débiles:

1. La selección de grampositivos, como *Enterococcus faecalis* y *Staphylococcus epidermidis*, que antiguamente se asumían de baja virulencia pero que hoy se sabe que provocan infecciones graves, y de grampositivos con virulencia bien conocida, como SARM.
2. La adición de nuevos antibióticos al régimen de descontaminación, como la vancomicina en lugares con endemicidad de SARM, aparte de complicar las pautas de administración, aumentará la presión para la aparición de grampositivos resistentes a vancomicina (enterococos resistentes y estafilococos con sensibilidad disminuida).
3. La selección a corto, medio o largo plazo de BGN resistentes a los antibióticos utilizados, especialmente *P. aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii* multirresistentes, y enterobacterias productoras de BLEE.

Varios estudios han detectado un aumento de la incidencia de colonización e infección por enterococos⁵⁶⁻⁵⁹, que se ha asociado tanto al uso de pautas cortas de cefalosporinas parenterales en el protocolo de la DDS como a la escasa actividad frente a enterococos de los antibióticos tópicos utilizados. Sánchez García et al⁶⁰ encontraron una reducción en el aislamiento de gramnegativos, pero la colonización por grampositivos aumentó significativamente respecto al grupo placebo (SARM, enterococos y *S. epidermidis*, todos $p < 0,001$). Lingnau et al⁶¹ observaron un aumento de la resistencia a ciprofloxacino de los estafilococos coagulasa negativos, así como de enterococos en los pacientes que recibieron DDS ($p < 0,001$). El número de *S. aureus* resistente a ciprofloxacino aumentó del 33 al 80% y la prevalencia de SARM aumentó del 17 al 81% ($p < 0,01$). Leone et al⁶² en un estudio de casos y controles en pacientes traumáticos observaron un sobrecrecimiento de cocos grampositivos, así como un aumento de *S. epidermidis* resistente a metilicina y de la resistencia de *S. aureus* a aminoglucósidos. Gastinne et al⁶³ encontraron que la neumonía estafilocócica fue más frecuente entre los pacientes tratados con DDS. Heininger et al⁶⁴, aunque no encontraron aumento de las resistencias, sí observaron un aumento de la frecuencia relativa de enterococo y estafilococo coagulasa negativo.

En 7 ensayos clínicos realizados en la UCI donde SARM o ERV eran endémicos se apreció una tendencia al aumento de

las tasas de colonización e infección en los pacientes que reciben DDS^{61,63-69}, y en este caso se ha recomendado o bien no emplear la DDS⁷⁰ o bien utilizarla en asociación a vancomicina enteral, complicando más el régimen y exponiendo a los pacientes a una mayor presión antibiótica. En una UCI estadounidense, donde el 18,5% de los pacientes con estancia en la UCI de más de 3 días estaban colonizados por ERV, la administración de DDS con vancomicina o vancomicina más ceftazidima se asoció a colonización por ERV comparada con la administración de estos antibióticos sin DDS⁷¹. Igual que con el SARM, el aumento de la selección de ERV debe sopesarse frente a los posibles efectos beneficiosos de la DDS, porque la resistencia a vancomicina se ha identificado como un factor predictor independiente de muerte en la bacteriemia por enterococo.

Muchos estudios han mostrado un aumento de las resistencias de BGN con el uso de la descontaminación. Hammond y Potgieter⁷² encontraron un aumento de la tasa de infecciones en el año posterior al estudio de la DDS debido a un aumento del número de infecciones respiratorias, especialmente causadas por enterobacterias y *Acinetobacter*. Verwaest et al⁶⁸ encontraron en los pacientes tratados con DDS un aumento de resistencias, que incluían enterobacterias resistentes a tobramicina y a ofloxacino y de BGN fermentadores resistentes a ofloxacino, así como un sobrecrecimiento de grampositivos. Nardi et al⁷³ describieron un aumento de la resistencia de gramnegativos a tobramicina y aminoglucósidos, excepto amikacina, que fue marcado en el caso de *Pseudomonas*. Saunders et al⁷⁴ describieron un aumento de la resistencia a tobramicina de *Proteus*, *Morganella* y *Providencia* spp. (no significativo). Al Naiemi et al⁷⁵ encontraron 4 cepas de enterobacterias genéticamente no relacionadas multirresistentes (3 *Escherichia coli* y una *Klebsella pneumoniae*) portadoras de plásmidos idénticos con genes que codificaban BLEE. García-San Vicente et al⁵⁶ encontraron 3 tendencias significativas (sobre 21 combinaciones centinela) de aumento de resistencia tras la implantación de la DDS, las 3 en *P. aeruginosa* (imipenem, tobramicina y ciprofloxacino), que experimentó incrementos anuales del 1,3, el 1,5 y el 1,7%, respectivamente, a lo largo de 12 años. En algunos estudios, el uso de aminoglucósidos en la DDS se ha asociado a aumentos de la resistencia a este tipo de antibióticos en enterobacterias^{64,68,76}.

Varios estudios evaluaron los efectos a largo plazo en la resistencia a los antimicrobianos. Heining et al⁶⁴, aunque no encontraron aumento de las resistencias, sí observaron un aumento de la frecuencia relativa de enterococo y estafilococo coagulasa negativo. Leone et al⁶² no encontraron diferencias en las resistencias a enterobacterias, *P. aeruginosa* y *Acinetobacter* a betalactámicos y aminoglucósidos ni aumento de SARM durante un período de 6 años, pero se trataba de un estudio no aleatorizado (de casos y controles) realizado en pacientes traumáticos. Krueger et al⁷⁰ tampoco encontraron diferencias entre pacientes tratados con DDS y placebo en cuanto al aislamiento de bacterias resistentes, pero sí constataron en ambos grupos un aumento del número de pacientes colonizados por estafilococo coagulasa negativo, enterococo resistente a ciprofloxacino o gentamicina y SARM. Cerdá et al⁷⁷ evaluaron la dinámica del SARM durante 9 años en una UCI de quemados, y sus datos indican que la adición de vancomicina tópica a la DDS no solo previene la aparición de

SARM, sino que además controla su diseminación; sin embargo, los autores concluyen que estos resultados pueden estar confundidos por los cambios realizados en las medidas de control de infecciones y el diseño antes-después.

En resumen, la evidencia de la asociación del uso de antibióticos con el desarrollo de resistencias es incuestionable, y los antibióticos empleados en las distintas pautas de descontaminación no son una excepción. Los estudios publicados muestran resultados contradictorios, y en muchos casos la metodología empleada no fue la adecuada, pero existen muchos ejemplos bien documentados de la aparición de resistencias con el uso de la descontaminación, y las experiencias publicadas de uso continuado de DDS sin desarrollo de resistencias incluyen un conjunto de medidas eficaces para el control de infecciones además de la descontaminación. El uso generalizado de la profilaxis antibiótica se podría convertir fácilmente en un elemento peligroso de presión selectiva para la aparición de MR.

¿Cómo prevenir la neumonía asociada a la ventilación mecánica?

La implantación de sistemas de vigilancia y el registro de infecciones nosocomiales muestran las grandes diferencias que existen en distintos países en la incidencia de NAV^{37,78-83} (tabla 2). Estas diferencias se deben a muchos factores, pero muestran que es posible reducir las tasas de NAV a niveles muy inferiores a los hasta hace poco considerados estándares⁸⁴. Medidas tan sencillas como la aplicación de un programa educativo y la aplicación de un programa de vigilancia pueden conseguir reducciones del 30-50% en la incidencia de NAV^{85,86}, y muchos hospitales se plantean con éxito la «neumonía cero» sin emplear profilaxis antibiótica⁸⁷⁻⁹³.

En España, los datos del programa ENVIN-HELICS muestran que la incidencia de NAV ha mostrado con los años solo una ligera tendencia a la disminución³⁴. Sin embargo, los datos del año 2009⁸³ parecen marcar un cambio de tendencia, con una reducción clara con respecto a los años previos, seguramente consecuencia de un mayor compromiso en este objetivo y el desarrollo paulatino de programas preventivos, pero aún estamos lejos de las tasas de otros países de nuestro entorno (tabla 2, fig. 1).

No corresponde aquí discutir la importancia de los distintos factores de riesgo de NAV ni la eficacia de las

Tabla 2 Incidencia de neumonía asociada a la ventilación mecánica en distintos países

País	Período	Densidad de incidencia
Perú (78)	2003-2007	31,3
Turquía (80)	2002-2005	26,5
México (81)	2003-2004	21,8
Varios, en desarrollo (82)	2002-2007	19,5
España (83)	2009	11,4
Alemania (37)	2005-2007	5,4
EE. UU. (79)	2006-2007	3,8

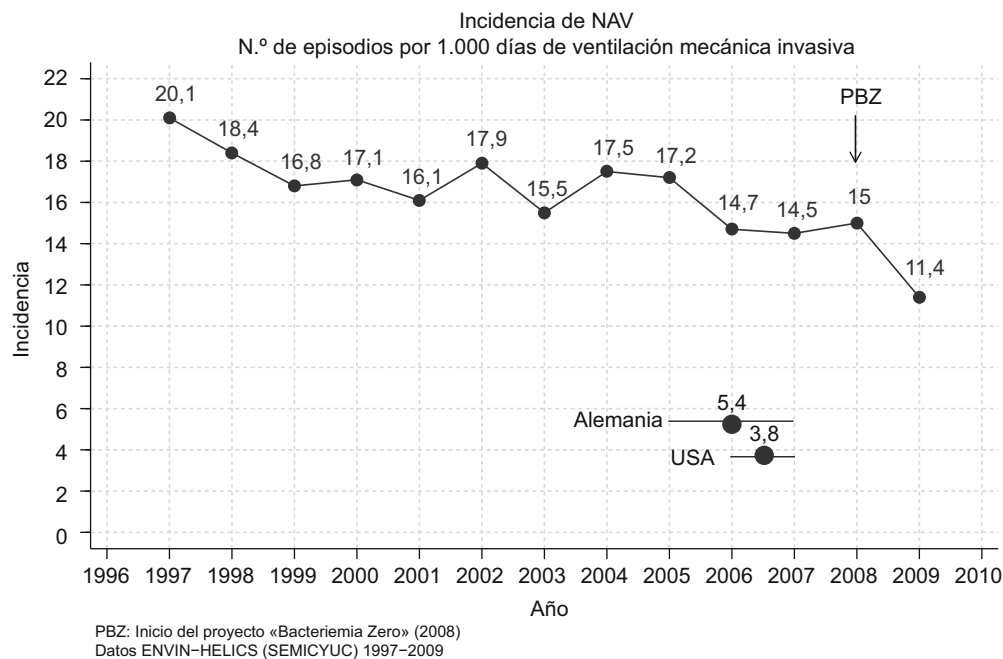


Figura 1 Incidencia de neumonía asociada a ventilación mecánica.

Tabla 3 Medidas para disminuir la incidencia de neumonía asociada a la ventilación mecánica

Medidas estándar

1. Higiene de manos
2. Higiene de la orofaringe con clorhexidina
3. Evitar la intubación traqueal mediante el uso de la ventilación no invasiva
4. En pacientes ventilados, mantener la cabecera de la cama elevada 30-45°
5. Cuidados de la vía aérea: mantener la presión de neumotaponamiento y la posición del tubo; aspiración de secreciones solo cuando sea necesario; humidificación higroscópica, cambio de tubuladuras cada 7 días y evitar la aerosolterapia
6. Ventilación protectora (evitar la lesión pulmonar inducida por la ventilación mecánica): volumen corriente bajo, niveles adecuados de PEEP y limitación de presiones
7. Uso selectivo de la protección gástrica
8. Acortar la duración de la ventilación mecánica: evitar la sobredación, consideración diaria de la posibilidad de destete
9. Aplicar una política de antibióticos (elección, duración, desescalación o rotación)
10. Establecer un plan de prevención y control de la NAV (tabla 4)

Medidas especiales

1. Aspiración de secreciones subglóticas
2. Uso de tubos bacteriostáticos (recubiertos de plata) con balones especiales
3. Profilaxis antibiótica («descontaminación»)

NAV: neumonía asociada a la ventilación mecánica; PEEP: Presión positiva al final de la espiración.

medidas existentes para reducir la incidencia de esta infección o describir los paquetes de medidas que se han propuesto para lograrlo⁹⁴. Sin embargo, creemos que es útil para finalizar presentar una estrategia general de actuaciones dirigidas a disminuir la incidencia de NAV, mantener en la reserva las medidas especiales y hacer énfasis en el cumplimiento de las medidas estándares (tablas 3 y 4). Son muchas las experiencias que han mostrado cómo la aplicación de estas medidas estándares, introducidas dentro de un plan de mejora de la calidad asistencial, es capaz de reducir de manera importante y sostenida la incidencia de NAV.

Conclusión

El esfuerzo por la reducción de las infecciones nosocomiales en las UCI es una de las prioridades de los últimos años y está empezando a producir resultados satisfactorios, aunque aún insuficientes. La incidencia de NAV puede disminuirse hasta niveles próximos a 0 con la aplicación de un conjunto amplio y heterogéneo de medidas complementarias. Debe darse prioridad a la aplicación de las medidas preventivas más sencillas y menos agresivas frente a la ecología bacteriana de las UCI; estas medidas han demostrado una gran efectividad, lo que hace innecesaria e injustificada en la

Tabla 4 Plan para la prevención y control de la neumonía asociada a la ventilación mecánica

1. Aplicar las medidas estándares
2. Mantener un programa de formación continuada en prevención de la infección nosocomial
3. Establecer un protocolo de diagnóstico de NAV (criterios clínicos y toma de muestras microbiológicas)
4. Participar en un sistema interhospitalario de vigilancia de la infección nosocomial y aplicar los criterios estándares de definición de caso (registro ENVIN-HELICS)
5. Evaluar el riesgo de NAV en función de la exposición (número de pacientes ventilados o días de ventilación mecánica) y de otros factores de riesgo
6. Monitorización continua de la incidencia de NAV
7. Comparar la incidencia de NAV con nuestra propia evolución histórica (gráficos de control estadístico) y con la de otras UCI (tasas estandarizadas)
8. Conocer el grado de cumplimiento de las medidas preventivas estándares clave
9. Aplicar medidas de mejora del cumplimiento de las medidas estándares
10. Si a pesar de un cumplimiento adecuado de las medidas estándares la incidencia de NAV se considera excesiva, valorar la introducción de medidas especiales, con preferencia a las menos agresivas para la ecología bacteriana (aspiración de secreciones subglóticas o tubos especiales)

NAV: neumonía asociada a la ventilación mecánica; UCI: unidad de cuidados intensivos.

mayoría de los casos la implantación de medidas complejas y potencialmente peligrosas como la DDS.

Paralelamente, otra de las prioridades en la lucha contra la infección en los pacientes críticos es la prevención y el control de los MR, lo que obliga a extremar las medidas de vigilancia y a controlar el uso de antimicrobianos. En este sentido, el uso generalizado de antibióticos tópicos y parenterales de las técnicas de descontaminación suponen un riesgo evidente de selección de MR, cuyas consecuencias a largo plazo son potencialmente peligrosas, lo que obliga a restringir esta técnica a circunstancias concretas, en unidades concretas y por períodos de tiempo limitados. Las técnicas de descontaminación de ninguna manera deben convertirse en medidas rutinarias a implantar en la mayoría de las UCI. Podemos concluir diciendo que la profilaxis antibiótica para prevenir la infección nosocomial en el enfermo crítico es una medida posiblemente eficaz, dudosamente efectiva, ciertamente peligrosa y afortunadamente innecesaria.

Bibliografía

1. Lisboa T, Rello J. Prevención de las infecciones nosocomiales: estrategias para mejorar la seguridad de los pacientes en la unidad de cuidados intensivos [Prevention of nosocomial infections: Strategies to improve the safety of the patients in the intensive care unit]. *Med Intensiva*. 2008;32:248–52.
2. Taylor N, Van Saene HK, Abella A, Silvestri L, Vucic M, Peric M. Descontaminación digestiva selectiva. ¿Por qué no aplicamos la evidencia en la práctica clínica? [Selective digestive decontamination. Why don't we apply the evidence in the clinical practice?]. *Med Intensiva*. 2007;31:136–45.
3. Silvestri L. Surviving Sepsis Campaign needed consensus to exclude selective decontamination of the digestive tract. *Crit Care Med*. 2008;36:2716–7.
4. Van Saene HK, Petros AJ, Ramsay G, Baxby D. All great truths are iconoclastic: Selective decontamination of the digestive tract moves from heresy to level 1 truth. *Intensive Care Med*. 2003;29:677–90.
5. Van Saene HK, Silvestri L, De la Cal MA, Baines P. The emperor's new clothes: The fairy tale continues. *J Crit Care*. 2009;24:149–52.
6. Viviani M, Silvestri L, Van Saene HK, Zandstra DF, Berlot G, Gullo A. My brother has severe sepsis. Should he receive selective decontamination of the digestive tract (SDD)? *Minerva Anesthesiol*. 2008;74:507.
7. Zandstra DF, Petros AJ, Van Saene HK. The final gasp from the European experts. *Intensive Care Med*. 2009;35:1816 author reply 17.
8. Silvestri L, Van Saene HK, Zandstra DF, Viviani M, Gregori D. SDD, SOD, or oropharyngeal chlorhexidine to prevent pneumonia and to reduce mortality in ventilated patients: Which manoeuvre is evidence-based? *Intensive Care Med*. 2010.
9. Palencia E. Profilaxis antibiótica en la UCI: hacen falta más datos. *REMI*. 2009;9:E67.
10. Liberati A, D'Amico R, Pifferi S, Torri V, Brazzi L, Parmelli E. Antibiotic prophylaxis to reduce respiratory tract infections and mortality in adults receiving intensive care. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009:CD000022.
11. ATS/IDSA. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:388–416.
12. Coffin SE, Klompas M, Classen D, Arias KM, Podgorny K, Anderson DJ, et al. Strategies to prevent ventilator-associated pneumonia in acute care hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008;29:S31–40.
13. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Intensive Care Med*. 2008;34:17–60.
14. Muscedere J, Dodek P, Keenan S, Fowler R, Cook D, Heyland D. Comprehensive evidence-based clinical practice guidelines for ventilator-associated pneumonia: Prevention. *J Crit Care*. 2008;23:126–37.
15. Torres A, Ewig S, Lode H, Carlet J. Defining, treating and preventing hospital acquired pneumonia: European perspective. *Intensive Care Med*. 2009;35:9–29.
16. 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.
17. García-Hierro P, De la Cal MA, Van Saene HK, Silvestri L. Un nuevo ensayo clínico con descontaminación digestiva selectiva [A new clinical trial with selective digestive decontamination]. *Med Intensiva*. 2009;33:297–300.
18. Gold H, Peleg AY. Decontamination of the digestive tract in ICU patients. *N Engl J Med*. 2009;360:2139, author reply 40–41.
19. Meessen NE, Nap RE, Andriessen MP. Decontamination of the digestive tract in ICU patients. *N Engl J Med*. 2009;360:2138, author reply 40–41.

20. Soliman KA, Alali R, Friedrich JO. Decontamination of the digestive tract in ICU patients. *N Engl J Med*. 2009;360:2139–40, author reply 40–41.
21. Truong AD, Fan E, Needham D. Decontamination of the digestive tract in ICU patients. *N Engl J Med*. 2009;360:2138–9, author reply 40–41.
22. Zijlstra JG, Rodgers MG, Ligtenberg JJ. Decontamination of the digestive tract in ICU patients. *N Engl J Med*. 2009;360:2140, author reply 40–41.
23. Barends H, Zandstra DF, Van der Voort PHJ. Current state of affairs: SDD application in Dutch ICUs. *Neth J Crit Care*. 2008;12:109–12.
24. Bastin AJ, Ryanna KB. Use of selective decontamination of the digestive tract in United Kingdom intensive care units. *Anaesthesia*. 2009;64:46–9.
25. Sierra R, Benítez E, León C, Rello J. Prevention and diagnosis of ventilator-associated pneumonia: A survey on current practices in Southern Spanish ICUs. *Chest*. 2005;128:1667–73.
26. Palomar M, Álvarez-Lerma F, Olaechea P, Insausti J, López-Pueyo MJ. Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial en los Servicios de Medicina Intensiva. Informe 2008. 2009.
27. Van Nieuwenhoven CA, Buskens E, Van Tiel FH, Bonten MJ. Relationship between methodological trial quality and the effects of selective digestive decontamination on pneumonia and mortality in critically ill patients. *JAMA*. 2001;286:335–40.
28. Gastmeier P, Schwab F, Sohr D, Behnke M, Geffers C. Reproducibility of the surveillance effect to decrease nosocomial infection rates. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2009;30:993–9.
29. Gaynes R, Richards C, Edwards J, Emori TG, Horan T, Alonso-Echanove J, et al. Feeding back surveillance data to prevent hospital-acquired infections. *Emerg Infect Dis*. 2001;7:295–8.
30. Haley RW, Culver DH, White JW, Morgan WM, Emori TG, Munn VP, et al. The efficacy of infection surveillance and control programs in preventing nosocomial infections in US hospitals. *Am J Epidemiol*. 1985;121:182–205.
31. Jarvis WR. Benchmarking for prevention: The Centers for Disease Control and Prevention's National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) system experience. *Infection*. 2003;31:44–8.
32. Zuschneid I, Schwab F, Geffers C, Behnke M, Ruden H, Gastmeier P. Trends in ventilator-associated pneumonia rates within the German nosocomial infection surveillance system (KISS). *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2007;28:314–8.
33. 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.
34. Olaechea PM, Insausti J, Blanco A, Luque P. Epidemiología e impacto de las infecciones nosocomiales [Epidemiology and impact of nosocomial infections]. *Med Intensiva*. 2010.
35. Silvestri L, De la Cal MA, Van Saene HFK. Selective Decontamination of the Digestive Tract (SDD). Twenty-five years of European experience. En: Gullo A, Besso J, Lumb PD, editores. *Intensive and Critical Care Medicine*. Italy: Springer Verlag; 2009. p. 273–83.
36. Edwards JR, Peterson KD, Mu Y, Banerjee S, Allen-Bridson K, Morrell G, et al. National Healthcare Safety Network (NHSN) report: Data summary for 2006 through 2008, issued December 2009. *Am J Infect Control*. 2009;37:783–805.
37. Kohlenberg A, Schwab F, Behnke M, Geffers C, Gastmeier P. Pneumonia associated with invasive and noninvasive ventilation: An analysis of the German nosocomial infection surveillance system database. *Intensive Care Med*. 2010.
38. Silvestri L, Van Saene HK, Weir I, Gullo A. Survival benefit of the full selective digestive decontamination regimen. *J Crit Care*. 2009;24:e7–14.
39. De Smet AM. First results of the national SDD/SOD trial. Key note lecture presented at the 5th Netherlands Intensive Care Congress, Ede; Ene 31–Feb 2. 2007.
40. Hayes RJ, Moulton LH. Regression analysis based on individual-level data. Cluster randomised trials. Chapman & Hall; 2009. p. 199–231.
41. De Smet AM, Hopmans TE, Minderhoud AL, Blok HE, Gossink-Franssen A, Bernards AT, et al. Decontamination of the digestive tract and oropharynx: Hospital acquired infections after discharge from the intensive care unit. *Intensive Care Med*. 2009;35:1609–13.
42. Oostdijk EA, De Smet AM, Blok HE, Thieme Groen ES, Van Asselt GJ, Benus RF, et al. Ecological effects of selective decontamination on resistant gram-negative bacterial colonization. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181:452–7.
43. Wunderink RG. Welkommen to our world: Emergence of antibiotic resistance with selective decontamination of the digestive tract. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181:426–7.
44. Benus RF, Harmsen HJ, Welling GW, Spanjersberg R, Zijlstra JG, Degener JE, et al. Impact of digestive and oropharyngeal decontamination on the intestinal microbiota in ICU patients. *Intensive Care Med*. 2010.
45. Sokol H, Pigneur B, Watterlot L, Lakhdari O, Bermúdez-Humaran LG, Gratadoux JJ, et al. Faecalibacterium prausnitzii is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008;105:16731–6.
46. Mulvey MR, Simor AE. Antimicrobial resistance in hospitals: How concerned should we be? *CMAJ*. 2009;180:408–15.
47. Nicolle L, Conly JM, MacDonald N. Embracing ecology to limit antimicrobial resistance. *CMAJ*. 2009;180:371–2.
48. Patrick DM, Hutchinson J. Antibiotic use and population ecology: How you can reduce your “resistance footprint”. *CMAJ*. 2009;180:416–21.
49. Levy SB. Multidrug resistance—a sign of the times. *N Engl J Med*. 1998;338:1376–8.
50. Kollef MH. Ventilator-associated pneumonia. A multivariate analysis. *JAMA*. 1993;270:1965–70.
51. Rello J, Valles J, Artigas A. Descontaminación digestiva selectiva: reflexiones sobre la Conferencia Europea de Consenso. [Selective digestive decontamination: Reflections on the European Consensus Conference]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 1993;11:175–7.
52. Trouillet JL, Chastre J, Vuagnat A, Joly-Guillou ML, Combaux D, Dombret MC, et al. Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug-resistant bacteria. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157:531–9.
53. Kumar A, Ellis P, Arabi Y, Roberts D, Light B, Parrillo JE, et al. Initiation of inappropriate antimicrobial therapy results in a fivefold reduction of survival in human septic shock. *Chest*. 2009;136:1237–48.
54. Davey PG, Marwick C. Appropriate vs. inappropriate antimicrobial therapy. *Clin Microbiol Infect*. 2008;14:15–21.
55. Maortua H, Canut A, Ibáñez B, Martínez D, De Domingo MA, Labora A. 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;27:441–8.
56. 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*. 2009.
57. Bonten MJ, Gaillard CA, Van Tiel FH, Van der Geest S, Stobberingh EE. Colonization and infection with Enterococcus

- faecalis in intensive care units: The role of antimicrobial agents. *Antimicrob Agents Chemother.* 1995;39:2783–6.
58. Bonten MJ, Van Tiel FH, Van der Geest S, Stobberingh EE, Gaillard CA. Enterococcus faecalis pneumonia complicating topical antimicrobial prophylaxis. *N Engl J Med.* 1993;328:209–10.
59. Sijpkens YW, Buurke EJ, Ulrich C, Van Asselt GJ. Enterococcus faecalis colonisation and endocarditis in five intensive care patients as late sequelae of selective decontamination. *Intensive Care Med.* 1995;21:231–4.
60. Sánchez García M, Cambrero Galache JA, López Díaz J, Cerda Cerda 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.
61. Lingnau W, Berger J, Javorsky F, Lejeune P, Mutz N, Benzer H. Selective intestinal decontamination in multiple trauma patients: Prospective, controlled trial. *J Trauma.* 1997;42:687–94.
62. 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.
63. Gastinne H, Wolff M, Delatour F, Faurisson F, Chevret S. A controlled trial in intensive care units of selective decontamination of the digestive tract with nonabsorbable antibiotics. The French Study Group on Selective Decontamination of the Digestive Tract. *N Engl J Med.* 1992;326:594–9.
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.
65. De la Cal MA, Cerda 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.
66. Ferrer M, Torres A, González J, Puig de la Bellacasa J, El-Ebiary M, Roca M, et al. Utility of selective digestive decontamination in mechanically ventilated patients. *Ann Intern Med.* 1994;120:389–95.
67. Hammond JM, Potgieter PD, Saunders GL, Forder AA. Double-blind study of selective decontamination of the digestive tract in intensive care. *Lancet.* 1992;340:5–9.
68. Verwaest C, Verhaegen J, Ferdinande P, Schetz M, Van den Berghe G, Verbist L, et al. Randomized, controlled trial of selective digestive decontamination in 600 mechanically ventilated patients in a multidisciplinary intensive care unit. *Crit Care Med.* 1997;25:63–71.
69. Wiener J, Itokazu G, Nathan C, Kabins SA, Weinstein RA. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of selective digestive decontamination in a medical-surgical intensive care unit. *Clin Infect Dis.* 1995;20:861–7.
70. 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.
71. Dahms R, Carlson M, Lohr B, Beilman G. Selective digestive tract decontamination and vancomycin-resistant enterococcus isolation in the surgical intensive care unit. *Shock.* 2000;14:343–6.
72. Hammond JM, Potgieter PD. Long-term effects of selective decontamination on antimicrobial resistance. *Crit Care Med.* 1995;23:637–45.
73. Nardi G, Valentini U, Proietti A, De Monte A, Di Silvestre A, Muzzi R, et al. Epidemiological impact of prolonged systematic use of topical SDD on bacterial colonization of the tracheo-bronchial tree and antibiotic resistance. A three year study. *Intensive Care Med.* 1993;19:273–8.
74. Saunders GL, Hammond JM, Potgieter PD, Plumb HA, Forder AA. Microbiological surveillance during selective decontamination of the digestive tract (SDD). *J Antimicrob Chemother.* 1994;34:529–44.
75. Al Naiemi N, Heddema ER, Bart A, De Jonge E, Vandenbroucke-Grauls CM, Savelkoul PH, et al. Emergence of multidrug-resistant gram-negative bacteria during selective decontamination of the digestive tract on an intensive care unit. *J Antimicrob Chemother.* 2006;58:853–6.
76. Rocha LA, Martin MJ, Pita S, Paz J, Seco C, Margusino L, et al. Prevention of nosocomial infection in critically ill patients by selective decontamination of the digestive tract. A randomized, double blind, placebo-controlled study. *Intensive Care Med.* 1992;18:398–404.
77. Cerda 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.
78. Cuellar LE, Fernández-Maldonado E, Rosenthal VD, Castaneda-Sabogal A, Rosales R, Mayorga-Espichan MJ, et al. Device-associated infection rates and mortality in intensive care units of Peruvian hospitals: Findings of the International Nosocomial Infection Control Consortium. *Rev Panam Salud Pública.* 2008;24:16–24.
79. Edwards JR, Peterson KD, Andrus ML, Dudeck MA, Pollock DA, Horan TC. National Healthcare Safety Network (NHSN) Report, data summary for 2006 through 2007, issued November 2008. *Am J Infect Control.* 2008;36:609–26.
80. Leblebicioglu H, Rosenthal VD, Arikan OA, Ozgultekin A, Yalcin AN, Koksali I, et al. Device-associated hospital-acquired infection rates in Turkish intensive care units. Findings of the International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC). *J Hosp Infect.* 2007;65:251–7.
81. Ramírez Barba EJ, Rosenthal VD, Higuera F, Oropeza MS, Hernández HT, López MS, et al. Device-associated nosocomial infection rates in intensive care units in four Mexican public hospitals. *Am J Infect Control.* 2006;34:244–7.
82. Rosenthal VD, Maki DG, Mehta A, Álvarez-Moreno C, Leblebicioglu H, Higuera F, et al. International Nosocomial Infection Control Consortium report, data summary for 2002–2007, issued January 2008. *Am J Infect Control.* 2008;36:627–37.
83. SEMICYUC. ENVIN-HELICS: Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial en Servicios de Medicina Intensiva. Informe 2009. 2010.
84. SEMICYUC FAD. Indicadores de calidad en el enfermo crítico. 2005. [consultado 04/5/2010]. Disponible en: <http://www.semicyuc.org/?q=node/41>.
85. Rosenthal VD, Guzman S, Crnich C. Impact of an infection control program on rates of ventilator-associated pneumonia in intensive care units in 2 Argentinean hospitals. *Am J Infect Control.* 2006;34:58–63.
86. Salahuddin N, Zafar A, Sukhyani L, Rahim S, Noor MF, Hussain K, et al. Reducing ventilator-associated pneumonia rates through a staff education programme. *J Hosp Infect.* 2004;57:223–7.
87. Bigham MT, Amato R, Bondurant P, Fridriksson J, Krawczeski CD, Raake J, et al. Ventilator-associated pneumonia in the pediatric intensive care unit: Characterizing the problem and implementing a sustainable solution. *J Pediatr.* 2009;154:582 e2–7 e2.
88. Blamoun J, Alfakir M, Rella ME, Wojcik JM, Solis RA, Anees Khan M, et al. Efficacy of an expanded ventilator bundle for the reduction of ventilator-associated pneumonia in the medical intensive care unit. *Am J Infect Control.* 2009;37:172–5.

89. Brill R, Sparling KW, Lake MR, Butcher J, Myers SS, Clark MD, et al. The business case for preventing ventilator-associated pneumonia in pediatric intensive care unit patients. *Jt Comm J Qual Patient Saf.* 2008;34:629–38.
90. Burger CD, Resar RK. “Ventilator bundle” approach to prevention of ventilator-associated pneumonia. *Mayo Clin Proc.* 2006;81:849–50.
91. Hutchins K, Karras G, Erwin J, Sullivan KL. Ventilator-associated pneumonia and oral care: A successful quality improvement project. *Am J Infect Control.* 2009;37:590–7.
92. Venkatram S, Rachmale S, Kanna B. Study of device use adjusted rates in health care-associated infections after implementation of “bundles” in a closed-model medical intensive care unit. *J Crit Care.* 2010;25 174 e11–8.
93. Youngquist P, Carroll M, Farber M, Macy D, Madrid P, Ronning J, et al. Implementing a ventilator bundle in a community hospital. *Jt Comm J Qual Patient Saf.* 2007;33:219–25.
94. Rello J, Lode H, Cornaglia G, Masterton R. A European care bundle for prevention of ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med.* 2010.