ramr
Revista Americana de Medicina Respiratoria

PERSPECTIVAS

RAMR 2015;2:88-93
ISSN 1852 - 236X

Estado actual de la descontaminación digestiva selectiva

Autores: Ana Martín-Pellicer, Karen Gómez-Mediavilla, Miguel A. de la Cal

Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Universitario de Getafe, España

Correspondencia:
Miguel A. de la Cal.
E-mail: miguel.cal@salud.madrid.org

Recibido: 28.07.2014
Aceptado: 24.02.2015

1. Introducción

La descontaminación digestiva selectiva (DDS) es una estrategia preventiva cuyo objetivo es reducir la incidencia de infecciones en los pacientes críticos, principalmente la neumonía asociada a ventilación mecánica (NAVM). Fue descrita en 1984 por Stoutenbeek et al.[1]. Desde entonces, se han realizado 66 ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y 13 meta-análisis que consistentemente demuestran que la DDS reduce la incidencia de NAVM, bacteriemias, infección por *Candida sp*. y la mortalidad de los pacientes críticos.

En esta breve puesta al día, se revisan los fundamentos de esta práctica y su impacto en el cuidado de los enfermos críticos. Se ha excluido el análisis de su efecto sobre grupos con patologías específicas tales como quemaduras, transplante hepático, pancreatitis, cirugía digestiva, etc.

2. Clasificación de las infecciones según el estado de portador

Más del 80% de las infecciones que presentan los pacientes críticos están causadas por microorganismos potencialmente patógenos (MPP) que previamente colonizan su aparato digestivo.

Los MPP que se aíslan en el aparato digestivo de los enfermos (orofaringe y recto) dependen principalmente de 3 factores: la gravedad, la duración de su estancia en la unidad de terapia intensiva (UTI) y los antimicrobianos administrados por vía sistémica.

La flora que coloniza y/o infecta a los pacientes críticos puede clasificarse en dos grupos[2] (Tabla 1):

- Flora "normal": Constituida por MPP presentes en el tubo digestivo de sujetos previamente sanos que proceden de la comunidad: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus* meticilina-sensible en orofaringe y *Escherichia coli, Enterococus sp. y Candida albicans* en recto.

- Flora "anormal": Constituida por MPP presentes en pacientes con patología crónica o aguda. En general, esta flora predomina sobre la flora "normal" a partir del final de la primera semana de ingreso en UTI: enterobacterias, *Acinetobacter sp., Pseudomonas sp*. y *S. aureus* meticilina resistente (SAMR).

Bajo el punto de vista del *estado de portador,* las infecciones pueden clasificarse en[3] (Tabla 2):

a. Endógenas cuando la infección está precedida por el estado de portador (igual MPP se aísla en orofaringe y/o recto y en la muestra diagnóstica, p.ej. aspirado traqueal). Son más del 80% de las NAVM. Este grupo se subdivide en 2:

- Primarias endógenas causadas por MPP, adquiridos en la comunidad, en las residencias o en otros servicios del hospital, que el paciente porta en su aparato digestivo cuando ingresa en la UTI. Esa flora, por tanto, puede ser normal (sujeto previamente sano) o anormal (sujeto previamente enfermo).

- Secundarias endógenas causadas por MPP adquiridos en la UTI. El enfermo no los porta en su aparato digestivo a su ingreso en UTI, sino que los adquiere de otros enfermos o de los reservorios inanimados de la UTI.

b. Exógenas son las causadas por MPP adquiridos en la UTI, al igual que las secundarias endógenas, e introducidos en la vía aérea, vejiga o vasos sanguíneos del paciente directamente sin desarrollar previamente el estado de portador. Son menos de un 20% del total.

Los diferentes componentes de la DDS están dirigidos a prevenir estas infecciones.

3. Descontaminación digestiva selectiva

La DDS tiene como objetivo reducir la incidencia de las infecciones endógenas y fue diseñada especí-

TABLA 1. Microorganismos potencialmente patógenos que causan infección

MPP normales portados por individuo sano previamente (Flora normal)	Portadores (%)
Streptococcus pneumoniae	60
Haemophilus influenzae	25-80
Moraxella catarrhalis	5
Escherichia coli *	99
Candida albicans	30
Staphylococcus aureus meticilín sensible	30
MPP anormales portados por individuos con patología (Flora anormal)	
Klebsiella sp.	
Enterobacter sp.	
Citrobacter sp.	
Proteus sp.	30% cuando
Morganella sp.	APACHE II ≥ 20
Serratia sp.	
Acinetobacter sp.	
Pseudomonas sp.	
Staphylococcus aureus meticilín resistente (SAMR)	

* Normal en las muestras rectales; anormal en muestras orofaríngeas.
Modificada de Taylor et al.(2)

TABLA 2. Tres tipos diferentes de infección adquirida en la UTI

Tipo de infección	MPP	Portador	Tiempo	Incidencia	Prevención
Primaria endógena	Normal/anormal	MPP presentes en aparato digestivo en el momento del ingreso	≤ 1 semana	55%	4 días de AB sistémicos: cefotaxima
Secundaria endógena	Anormal (UTI)	MPP NO presentes en aparato digestivo en el momento del ingreso, pero adquiridos durante la estancia en UTI	> 1 semana	30%	AB orofaringe + solución digestiva
Exógena	Anormal (UTI)	MPP NUNCA presentes en aparato digestivo	En cualquier momento	15%	Medidas de barrera

MPP: Microorganismos potencialmente patógenos. AB antibióticos
Modificada de Taylor et al. (2)

ficamente para la prevención de la NAVM[1]. Tiene 3 componentes que complementan las medidas higiénicas habituales (lavado de manos, uso de guantes y bata, aislamiento de los pacientes…)[2] (Tabla 3):

a. Ciclo corto, 4 días, de antibióticos parenterales para erradicar los MPP que porta el enfermo en la orofaringe cuando ingresa en UTI. Suele administrarse cefotaxima que cubre los MPP que causan más frecuentemente las NAVM primarias endógenas, que suelen ser precoces.

b. Antibióticos orofaríngeos (pasta) y enterales (solución) no absorbibles: polimixina E y tobramicina para los bacilos Gram negativos aerobios, anfotericina B o nistatina para *Candida sp*. Y, en UTI con endemia de SAMR, vancomicina que se añade a la pasta y a la solución. De este modo, se previene el estado de portador por MPP adquiri-

TABLA 3. Los cuatro componentes del protocolo de la descontaminación digestiva selectiva

Microorganismos potencialmente patógenos a erradicar y antimicrobianos utilizados para ello	Dosis total diaria (en 4 dosis)		
	< 5 años	5-12 años	> 12 años
Antimicrobianos enterales			
Orofaringe			
BGNA: polimixina E con tobramicina		2 g de pasta o gel al 2%	
Hongos: anfotericina B o nistatina		2 g de pasta o gel al 2%	
S. aureus meticilina-resistente: vancomicina		2 g de pasta o gel al 4%	
Estómago/Intestino			
BGNA: polimixina E (mg) +	100	200	400
tobramicina (mg)	80	160	320
Hongos: anfotericina B (mg) o	500	1.000	2.000
nistatina (unidades)	2 x 106	4 x 106	8 x 106
S. aureus meticilina-resistente: vancomicina (mg)	20-40/kg	20-40/kg	500-2.000
Antibiótico parenteral			
Cefotaxima (mg)	150/kg	200/kg	4.000
Medidas higiénicas para prevenir la colonización cruzada			
Muestras de vigilancia de orofaringe y recto al ingreso y lunes y jueves			

Modificada de Taylor et al. (2)

dos en la UTI y consecuentemente las infecciones secundarias endógenas.

c. Toma de muestras de vigilancia (orofaringe y recto): al ingreso y posteriormente una o dos veces por semana, para comprobar que la administración de DDS erradica los MPP, clasificar las infecciones según su patogenia y vigilar la posible aparición de flora resistente.

La DDS complementa las medidas higiénicas habituales (lavado de manos, uso de guantes y bata, aislamiento de los pacientes…) que sirven para disminuir la incidencia de las infecciones exógenas y la colonización cruzada.

Conviene insistir en que la DDS no consiste únicamente en administrar los antimicrobianos descritos sino que es obligatorio comprobar la erradicación de MPP en los cultivos de muestras de vigilancia de orofaringe y recto. En este último caso, posiblemente sea suficiente alcanzar el objetivo de disminuir la concentración de MPP por debajo de 10^3 ufc/gr de heces ya que en un 20% de los casos no se consigue la erradicación total de MPP por pérdida de actividad de los antimicrobianos a lo largo del aparato digestivo o por íleo.

4. Eficacia de la DDS

La DDS ha sido utilizada principalmente para la prevención de la NAVM y posteriormente se ha extendido a la prevención de otras infecciones de pacientes críticos. La DDS es la intervención cuya eficacia ha sido más evaluada en las UTI.

Liberati et al.[4] incluyeron en un meta-análisis 36 ECA y 6.922 pacientes. La DDS redujo el riesgo de NAVM en los enfermos críticos en un 62% (OR 0,28 (IC95%: 0,20 a 0,38)] y la mortalidad en un 20% [OR 0,75 (IC95%: 0,65 a 0,87)]. Se necesita, por tanto, tratar 5 pacientes para prevenir una NAVM y 21 pacientes para evitar una muerte.

5. Comparación de la DDS con otras estrategias preventivas

Entre todas las medidas preventivas de la NAVM, sólo la DDS ha mostrado consistentemente una reducción de la mortalidad[4].

5.1. DDS versus clorhexidina: No existe ningún ECA que haya comparado directamente el efecto de ambas medidas preventivas. En un meta-

análisis sobre los ECA publicados[5] se observa que mientras la DDS reduce la mortalidad [OR 0,73 (IC 95%: 0,64 a 0,84)], existen dudas sobre el efecto de la chlorhexidina ya que esta práctica mostró una tendencia a un incremento de la mortalidad [OR 1,25 (IC 95%: 1,05 a 1,50)].

5.2. DDS versus descontaminación orofaríngea (DOR): En un meta-análisis[4] sobre 13 ECA y 1.597 pacientes críticos, la administración de antimicrobianos sólo en orofaringe no modificó la mortalidad [OR 0,96 (IC 95%: 0,78 a 1,20)]. Con posterioridad, de Smet et al.[6], en un ECA tipo "cluster", concluyeron que tanto la DDS como la DOR reducen la mortalidad a los 28 días comparadas con placebo, [OR 0,83 (IC 95%: 0,72 a 0,97; p = 0,02)] para la DDS y 0,86 (IC 95%: 0,74 a 0,99; P = 0,045) para la DOR. Al cabo de 1 año, la DDS mantiene la reducción de la mortalidad[7].

5.3. DDS versus drenaje subglótico: No se han comparado ambas estrategias. El drenaje subglótico redujo la incidencia de NAVM, predominantemente endógena primaria [RR 0,55 (IC 95%: 0,46 a 0,66)], pero no se observó consistentemente una reducción de la mortalidad[8, 9].

En una extensa revisión sistemática sobre todas las maniobras preventivas de NAVM, Roquilly et al.[9] confirman que la única maniobra preventiva que consistentemente reduce la mortalidad es la DDS [OR 0,84 (IC 95%: 0,76 a 0,92)].

6. Otros beneficios de la DDS

6.1 Bacteriemia: En una revisión sistemática que incluyó 51 ECA y 8.065 pacientes críticos[10], la DDS redujo un 70% el riesgo de bacteriemia por bacilos Gram negativos [OR 0,30; IC 95%: 0,16 a 0,56)]. Estos resultados concuerdan con un ECA[6] en el que las bacteriemias y las fungemias se redujeron significativamente en los pacientes que recibieron DDS con respecto a los que recibieron placebo [OR 0,44; (IC95%: 0,34-0,47)] o sólo DOR [OR 0,65; (IC95%: 0,49-0,85)].

6.2. Infecciones fúngicas: Un meta-análisis[11] ha evaluado el impacto de la DDS sobre las infecciones fúngicas. La DDS redujo en un 70% las infecciones por *Candida sp*. [(OR 0,30 (IC 95%: 0,17- 0,53)] y el estado de portador [(OR 0,32 (IC 95%: 0,19- 0,53)]. El ECA de Smet et al.[6] confirma estos resultados.

7. Controversias:

7.1. ¿Incremento o reducción de la resistencia antimicrobiana?

Ya en 1989, Brun-Buisson demostró en un ECA la eficacia de la DDS para controlar un brote de *Klebsiella pneumoniae* resistente a cefotaxima tras el fracaso de las medidas de barrera[12]. Con posterioridad, se han publicado 2 ECA especialmente diseñados para evaluar el impacto de la DDS sobre la resistencia antibiótica. En el primero[13], el estado de portador de bacilos Gram negativos aerobios resistentes a imipenem, ceftazidima, ciprofloxacino, polimixina E o tobramicina se dio en un 16% de los pacientes del grupo que recibió DDS, comparado con un 26% del grupo control [RR 0,61; IC 95%: 0,46 a 0,81)]. Prácticamente desapareció la resistencia de las enterobacterias y de *Acinetobacter sp*. El segundo ECA obtuvo resultados similares. En los enfermos tratados con DDS, la colonización rectal por MPP resistentes fue menor comparada con la de los enfermos tratados con placebo o DOR (OR 0,58; IC 95% 0,43-0,78)[6] y se observó una disminución de las bacteriemias causadas por MPP resistentes (OR 0.37; IC 95%: 0.16-0.85) y fungemias por *Candida sp*. (OR 0,58; IC 95%: 0,13- 0,82)[14].

Dos meta-análisis sobre los ECA realizados para valorar la eficacia de la DDS concluyen que no existe evidencia de que la DDS incremente la resistencia antibiótica[4, 15].

Ochoa-Ardila et al. demostraron que el uso prolongado de DDS durante 5 años no se asoció a un incremento de la incidencia de portadores de resistencia antibiótica adquirida en la UTI. Muy al contrario, se asoció a una reducción global de portadores, con muy escasa incidencia de infecciones causadas por MPP resistentes. En el período de 5 años, 97 enfermos, sobre 1.588 enfermos estudiados, desarrollaron 101 infecciones causadas por MPP resistentes: 23 NAVM, 20 bacteriemias y 58 infecciones del tracto urinario[16].

En un reciente ECA pragmático[17], se ha comparado la prevalencia mensual de portadores de resistencia adquirida o importada en UTI que usaban DDS o DOR alternativamente durante periodos consecutivos de 1 año. La prevalencia de portadores de *Enterobacteriaceae* con beta-lactamasas de espectro extendido fue 7,7% en el período DOR y

4,4 % en el período DDS; resistencia a aminoglicósidos 11,8% vs 5,6%; ciprofloxacino 19,3% vs. 5,6%; carbapenem 2,8 % vs 1,6%.

7.2. DDS y SAMR: El diseño original de la DDS no cubre SAMR. Ello condicionó que en algunos ECA desarrollados en UTI con endemia de SAMR se comunicara un incremento en el número de portadores de SAMR al recibir DDS. Para controlar este fenómeno se ha propuesto la administración de vancomicina por vía digestiva.

De la Cal et al.[18] en un estudio con diseño secuencial demostraron una reducción significativa de la densidad de incidencia de adquisición de SAMR de 14,8 por 1.000 días a 1,3 por 1.000 días ($p<0,001$) que se acompañó de la práctica desaparición de infecciones por MRSA. Los mismos autores obtuvieron resultados similares en una UTI con enfermos grandes quemados[19].

7.3. DDS y *Enterococcus* vancomicina resistente: Se desconoce el efecto de la DDS sobre la colonización y desarrollo de infecciones por EVR en UTI con alta prevalencia de EVR.

8. ¿Por qué no está generalizado el uso de la DDS?

Las encuestas realizadas entre profesionales en el Reino Unido, Canadá y Australia-Nueva Zelanda muestran que la percepción de las barreras para el uso de la DDS se centran en las dudas sobre su eficacia y el temor a la aparición de resistencia antibiótica[20]. En menor medida, se refieren como limitaciones los costos y la carga de trabajo, principalmente de los servicios de microbiología.

Los motivos por los que existen esas reticencias de los profesionales en contra de la evidencia de la investigación clínica han sido revisados por Taylor et al.[2] y Silvestri et al.[21] que concluyen que el principal motivo es la manifestación de los expertos en contra de la DDS desde sus comienzos a pesar de la evidencia creciente sobres su seguridad y eficacia. Posiblemente, esta reticencia de los expertos también esté condicionada por el escaso interés de la industria farmacéutica para implementar la DDS. Hay que recordar que, a pesar de ser la práctica clínica más evaluada en terapia intensiva, toda la investigación sobre DDS se ha desarrollado ajena a la industria farmacéutica.

9. Futuro

9.1 Alteración de la ecología en las UTI. Oostdjik et al.[22] en un subanálisis de un ECA de "clusters"[6] observaron un incremento de portadores de MPP resistentes a antibióticos al interrumpir la administración de DDS en las UTI.

Actualmente, existen dos estudios en marcha especialmente diseñados para evaluar este posible efecto y estimar qué factores de riesgo están asociados a él: flora importada, consumo de antibióticos sistémicos, DDS, etc.

9.2. Costo-efectividad: hasta el momento, la relación costo-efectividad de la utilización de DDS no está suficientemente estudiada en diferentes medios y en diferentes poblaciones.

Los costos diarios directos de la pasta orofaríngea y la solución digestiva en España son USD 8,6 en el caso de la fórmula tradicional (tobramicina, polimixina B y nistatina) y USD 19,9 en el caso de que se añada vancomicina en la pasta y en la solución (A. Gil. Comunicación personal).

La estimación de los costos asociados a la carga de trabajo del servicio de microbiología fue estimada en un estudio[23] antes-después de la introducción de la DDS. La carga de trabajo imputada aumentó en un año un 10% ($p = 0,41$) y el costo un 1,8% ($p = 0,11$).

Hasta el momento la mejor evidencia disponible, aunque incompleta, sobre costo-efectividad la ha proporcionado un estudio en 13 UTI holandesas. Los costos por paciente fueron € 41.940,79 cuando se usaron unos cuidados estándar para atender a los pacientes y € 41.183,12 cuando se utilizó DDS. El ajuste de los costos por años de vida ganados también muestra que la DDS es costo efectiva en ese país[24].

Conclusiones

La DDS es la práctica mejor evaluada en la atención de los enfermos críticos. Ha mostrado su eficacia para reducir la incidencia de infecciones, NAVM y bacteriemias, y la mortalidad. Se ha mostrado eficaz para controlar brotes de flora resistente y su uso a largo plazo se asocia a un control de la resistencia bacteriana en las UCI. Es, por tanto, una práctica segura si se realiza apropiadamente. Aunque es una medida costo-efectiva, en algunas

UTI está pendiente de evaluar su costo-eficacia en diferentes medios.

Conflictos de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Bibliografía

1. 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.
2. Taylor N, van Saene HK, Abella A, Silvestri L, Vucic M, Peric M. Selective digestive decontamination. Why don't we apply the evidence in the clinical practice? Med Intensiva 2007; 136-45.
3. van Saene HK, Damjanovic V, Murray AE, de la Cal MA. How to classify infections in intenive care units-the carrier state, a criterion whose time has come? J Hosp Infect 1996; 33: 1-12.
4. Liberati A, D'Amico R, Pifferi S, Torri V, Barzzi L. Antibiotic prophylaxis to reduce respiratory tract infections and mortality in adults receiving intensive care. Cochrane Database Syst Rev 2009; 7; (4): CD000022.
5. 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.
6. de Smet AM, Kluytmans JA, Cooper BS et al. Decontamination of the digestive tract and oropharynx in ICU patients. N Engl J Med 2009; 360: 20-31.
7. Oostdijk EA, de Smet AM, Bonten MJ; Dutch SOD-SDD trialists group. Effects of decontamination of the digestive tract and oropharynx in intensive care unit patients on 1-year survival. Am J Respir Crit Care Med 2013; 188: 117-20.
8. Muscedere J, Rewa O, McKechnie K, Jiang X, Laporta D, Heyland DK. Subglottic secretion drainage for the prevention of ventilator-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis. Crit Care Med 2011; 39: 1985-91.
9. Roquilly A, Marret E, Abraham E, Asehnoune K. Pneumonia Prevention to Decrease Mortality in Intensive Care Unit: A Systematic Review and Meta-analysis. Clin Infect Dis 2015; 60: 64-67.
10. Silvestri L, van Saene HK, Milanese M, Gregori D, Gullo A. Selective decontamination of the digestive tract reduces bacterial bloodstream infections and mortality in critically ill patients. Systematic review of randomized, controlled trials. J Hosp Infect 2007; 65: 187-203.
11. Silvestri L, van Saene HK, Milanese M, Gregori D. Impact of selective decontamination of the digestive tract on fungal carriage and infection: systematic review of randomized controlled trials. Intensive Care Med 2005; 31: 898-910.
12. Brun-Buisson C, Legrand P, Rauss AF 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.
13. de Jonge, Schultz MJ, Lodewij S et al. Effects of selective decontamination of digestive tract on mortality and acquisition of resistant bacteria in intensive care: a randomized controlled trial. Lancet 2003; 362: 1011-6.
14. de Smet AM, Kluytmans JA, Blok HE et al. Selective digestive tract decontamination and selective oropharyngeal decontamination and antibiotic resistance in patients in intensive-care units: an open-label, clustered group-randomised, crossover study. Lancet Infect Dis 2011; 11: 372-80.
15. Daneman N, Sarwar S, Fowler RA, Cuthbertson BH, SuDDICU Canadian Study Group. Effect of selective decontamination on antimicrobial resistance in intensive care units: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis 2013; 13: 328-41.
16. Ochoa-Ardila ME, García-Cañas A, Gómez-Mediavilla K et al. Long-term use of selective decontamination of the digestive tract does not increase antibiotic resistance: a 5-year prospective cohort study. Intensive Care Med 2011; 37: 1458-65.
17. Oostdijk EA, Kesecioglu J, Schultz MJ et al. Effects of decontamination of the oropharynx and intestinal tract on antibiotic resistance in ICUs: a randomized clinical trial. JAMA 2014; 312: 1429-14337.
18. de la Cal MA, Cerda E, van Saene HK et al. Effectiveness and safety of enteral vancomycin to control endemicity of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a medical/ surgical intensive care unit. J Hosp Infect 2004; 56: 175-83.
19. Cerdá E, Abella A, de la Cal MA et al. Enteral vancomycin controls methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* endemicity in an intensive care burn unit: a 9-year prospective stduy. Ann Surg 2007; 245: 397-407.
20. Canter RR, Harvey SE, Harrison DA, Campbell MK, Rowan KM, Cuthbertson BH. Selective Decontamination of the Digestive tract in critically ill patients treated in Intensive Care Unit (SuDDICU) investigators. Observational study of current use of selective decontamination of the digestive tract in UK critical care units. Br J Anaesth 2014; 113: 610-617.
21. Silvestri L, Petros AJ, De La Cal MA, Visintin S. Selective digestive decontamination. Why are intensivists more "resistant" than microorganisms? Minerva Anestesiol 2011;77:6589.
22. Oostdijk EA, de Smet AM, Blok HE et al. Ecological effects of selective decontamination on resistant gram-negative bacterial colonization. Am J Respir Crit Care Med 2010; 181: 452-7.
23. 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. Enferm Infecc Microbiol Clin 2010; 28:75-81.
24. 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.