Punto de vista

Descontaminación digestiva selectiva. ¿Por qué no aplicamos la evidencia en la práctica clínica?

N. TAYLOR[a], H.K.F. VAN SAENE[a], A. ABELLA[b], L. SILVESTRI[c], M. VUCIC[d] Y M. PERIC[d]

[a]Department of Medical Microbiology. University of Liverpool. Reino Unido.
[b]Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Universitario de Getafe. Madrid. España.
[c]Unitá Operativa di Anestesia e Reanimazione Presidio Ospedaliero di Gorizia. Italia.
[d]Department of Intensive Care. Sisters of Mercy University Hospital. Zagreb. Croacia.

La descontaminación digestiva selectiva (DDS) es una estrategia profiláctica cuyo objetivo es reducir la incidencia de infecciones, principalmente la neumonía asociada a la ventilación mecánica, en los pacientes que requieren cuidados intensivos, previniendo o erradicando el estado de portador orofaríngeo y gastrointestinal de microorganismos potencialmente patógenos.

Cincuenta y cuatro ensayos clínicos randomizados (ECR) y nueve metaanálisis han evaluado la DDS. Treinta y ocho ECR muestran una reducción significativa de las infecciones y cuatro de la mortalidad. Todos los metaanálisis muestran una reducción significativa de las infecciones y 5 de los 9 metaanálisis de la mortalidad. Se necesita tratar 5 pacientes de Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) con DDS para prevenir una neumonía y 12 pacientes de UCI deben ser tratados para prevenir una muerte.

Los datos que muestran un beneficio de la DDS sobre la mortalidad tienen un grado de evidencia 1 o un grado de recomendación A (soportada por al menos dos investigaciones de nivel 1).

El objetivo de esta revisión es exponer la patogenia de las infecciones en los enfermos críticos, describir la DDS, analizar la evidencia disponible sobre su eficacia y los potenciales efectos adversos, y discutir las razones publicadas por los expertos que desaconsejan el uso de la DDS, a pesar de ser reconocida como la intervención mejor evaluada en cuidados intensivos para reducir la morbilidad y mortalidad de las infecciones.

PALABRAS CLAVE: *descontaminación digestiva selectiva, infección, motalidad.*

SELECTIVE DIGESTIVE DECONTAMINATION. WHY DON'T WE APPLY THE EVIDENCE IN THE CLINICAL PRACTICE?

Selective digestive decontamination (SDD) is a prophylactic strategy whose objective is to reduce the incidence of infections, mainly mechanical ventilation associated pneumonia in patients who require intensive cares, preventing or eradicating the oropharyngeal and gastrointestinal carrier state of potentially pathogenic microorganisms.

Fifty-four randomized clinical trials (RCTs) and 9 meta-analysis have evaluated SDD. Thirty eight RCTs show a significant reduction of the infections and 4 of mortality. All the meta-analyses show a significant reduction of the infections and 5 out of the 9 meta-analyses report a significant reduction in mortality. Thus, 5 patients from the ICU with SDD must be treated to prevent pneumonia and 12 patients from the ICU should be treated to prevent one death.

The data that show benefit of the SDD on mortality have an evidence grade 1 or recommendation grade A (supported by at least two level 1 investigations).

The aim of this review is to explain the pathogeny of infections in critical patients, describe selective digestive decontamination, analyze the evidence available on it efficacy and the potential adverse effects and discuss the reasons pub-

Correspondencia: Dra. A. Abella.
Servicio de Medicina Intensiva.
Hospital Universitario de Getafe.
Ctra. de Toledo, km 12,5.
28905 Getafe. Madrid. España.
Correo electrónico: a.pucela@tiscali.es

Manuscrito aceptado el 19-VI-2006.

lished by the experts who advise against the use of SDD, even though it is recognized as the best intervention evaluated in intensive cares to reduce morbidity and mortality of the infections.

KEY WORDS: *selective digestive decontamination, infection, mortality.*

INTRODUCCIÓN

La descontaminación digestiva selectiva (DDS) es una estrategia profiláctica diseñada para prevenir las infecciones endógenas producidas por microorganismos potencialmente patógenos (MPP) en los pacientes que requieren cuidados intensivos, incluyendo la ventilación mecánica. El propósito de la DDS es prevenir o erradicar, si inicialmente estuviera presente, el estado de portador orofaríngeo y gastrointestinal de MPP, especialmente de bacilos gramnegativos aerobios (BGNA), *Staphylococcus aureus* y hongos, dejando intacta la flora endógena, cuya presencia parece desempeñar un papel importante en la resistencia a la colonización. Su objetivo principal es la reducción de la morbilidad y mortalidad sin que aparezca resistencia a los antimicrobianos.

INFECCIÓN EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS

La morbilidad y mortalidad asociada a la infección adquirida, tanto antes como después del ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), es un problema mayor en medicina intensiva[1]. La clave para el control de las infecciones en UCI consiste en reconocer que sólo un rango limitado de MPP está involucrado en las infecciones y que éstas habitualmente siguen un patrón endógeno predecible[2]. Los MPP se encuentran inicialmente en la orofaringe y el tracto gastrointestinal antes de que se produzca la infección de órganos internos tales como las vías aéreas bajas o la sangre. Existen quince MPP que causan prácticamente todas las infecciones (tabla 1). Pueden clasificarse en dos grupos: «normal», habitualmente presente en pacientes previamente sanos, y «anormal», habitualmente en pacientes con patología de base crónica o aguda. Los MPP «normales» incluyen *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* y *Candida albicans*. En el grupo de MPP «anormales» que causan infecciones en la UCI estarían ocho BGNA (*Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Proteus*, *Morganella*, *Acinetobacter*, *Serratia* y *Pseudomonas* spp.) y el *Staphylococcus aureus* meticilín resistente (SAMR). Es poco habitual que un paciente sea portador de BGNA y SAMR en la orofaringe y tracto gastrointestinal si previamente estaba sano. La gravedad de la enfermedad es el factor más importante en el paso de estado de portador de flora «normal» a «anormal». En general, el estado de portador de flora anormal ocurre precozmente, en la primera semana del ingreso en UCI, cuando la patología del paciente es más grave y el grado de inmunosupresión es mayor.

La infección exógena debería diferenciarse de las primarias endógenas y secundarias endógenas (tabla 2). La clasificación de las infecciones en endógenas y exógenas está basada en el estado de portador del paciente en la UCI que sólo puede conocerse mediante la toma de muestras de vigilancia de la orofaringe y recto. Las infecciones primarias endógenas están causadas por MPP que el enfermo porta en su aparato digestivo cuando ingresa en la UCI. Las infecciones secundarias endógenas son las causadas por MPP que el enfermo no portaba en su aparato digestivo cuando ingresó en la UCI, sino que los adquirió en su aparato digestivo durante la estancia en la UCI. Las infecciones exógenas son menos comunes (alrededor de 15%), pero pueden ocurrir durante

TABLA 1. **Microorganismos potencialmente patógenos que causan infección durante la ventilación mecánica**[2]

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

MPP: microorganismos potencialmente patógenos.

TABLA 2. **Tres tipos diferentes de infección adquirida en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) por los 15 microorganismos potencialmente patógenos (MPP)**[3]

Tipo de infección	MPP	Portador	Tiempo	Incidencia
Primaria endógena	Normal/anormal	Presente en la flora en el momento del ingreso	< 1 semana	55%
Secundaria endógena	Anormal	No presente en la flora en el momento del ingreso pero la adquiere posteriormente	> 1 semana	30%
Exógena	Anormal	No es portador en ningún momento	En cualquier momento del ingreso en UCI	15%

el ingreso en UCI, y están causadas por MPP «anormales» que no estaban previamente presentes en las muestras de vigilancia de la orofaringe y recto. Por ejemplo, los pacientes con estancias prolongadas en la UCI, sobre todo aquéllos que tienen una traqueostomía, tienen un alto riesgo de infección exógena de las vías aéreas bajas. Las secreciones purulentas de las vías aéreas bajas llevan MPP que nunca han estado presentes previamente en la flora orofaríngea ni en la del tracto gastrointestinal, pero que han llegado hasta allí a través de la traqueostomía. Los microorganismos implicados son la mayoría de las veces BGNA anormales como *Acinetobacter* y *Pseudomonas* spp., y SAMR.

Cuando se produce una infección endógena se aíslan los mismos MPP en las muestras de vigilancia y en las muestras diagnósticas. La infección más frecuente en la UCI (alrededor del 55%) es la infección primaria endógena causada tanto por MPP «normales» como «anormales» que están presentes en la flora del paciente en el momento del ingreso. La infección primaria endógena, en general, ocurre en la primera semana del ingreso en UCI. Si el paciente estaba previamente sano, por ejemplo, en el caso del paciente traumatizado o quemado, pacientes con pancreatitis e insuficiencia hepática aguda, generalmente el causante de la infección primaria endógena es un MPP «normal». El SAMR y los BGNA «anormales» pueden causar infecciones primarias endógenas si las defensas del paciente estaban alteradas por la presencia de una enfermedad crónica. Por ejemplo, un paciente con diabetes, alcoholismo o enfermedad pulmonar obstructiva crónica puede ser portador de MPP «anormales» en el momento del ingreso. Los pacientes con condiciones debilitantes, trasladados de otro hospital o residencias también son portadores de flora anormal frecuentemente.

Las infecciones secundarias endógenas son siempre causadas por BGNA «anormales» y SAMR que no están en la flora del paciente en el momento del ingreso. Estos microorganismos primero se adquieren en la orofaringe y luego en el estómago e intestino, debido a la transmisión a través de las manos del personal sanitario. En los pacientes de cuidados intensivos la adquisición orofaríngea e intestinal lleva invariablemente a un estado de portador de flora anormal denominado secundario o superportador. El consiguiente sobrecrecimiento, definido como 10^5 MPP/ml de saliva y/o gramos de heces, puede ocurrir en pocos días y resultar en colonización y posteriormente en infección secundaria endógena. Un tercio de las infecciones en UCI son secundarias endógenas y, en general, aparecen tras la primera semana de ingreso en ésta.

¿QUÉ ES LA DESCONTAMINACIÓN DIGESTIVA SELECTIVA?

La DDS es una técnica profiláctica para el control de los tres tipos de infecciones adquiridas en la UCI causadas por 15 MPP[3]. En la práctica, la DDS tiene cuatro fundamentos (tabla 3):

1. Antimicrobianos enterales.
2. Antimicrobianos intravenosos administrados los primeros días tras el ingreso en UCI.
3. Medidas higiénicas para prevenir la colonización cruzada entre enfermos o del medio ambiente al enfermo, por ejemplo, lavado de manos, uso de guantes, limpieza de las UCI, etc.
4. Toma de muestras de vigilancia en orofaringe y recto.

Esta estrategia tiene como objetivo erradicar de forma selectiva los 15 MPP que contribuyen a la morbilidad y mortalidad. Por diseño la DDS no afecta a los microorganismos con poca patogenicidad como los anaerobios, estreptococos viridans, enterococos y estafilococos coagulasa negativos que, en general, sólo producen morbilidad. La DDS consiste en la administración enteral de polimixina E y tobramicina no absorbibles para erradicar los BGNA «anormales» consiguiendo la descontaminación del tracto digestivo. Se administra también anfotericina B para la erradicación de hongos y, en unidades con endemia de SAMR, se añade vancomicina[4,5]. La DDS es una maniobra diseñada para convertir a los portadores de flora «anormal» en portadores de flora «normal» utilizando antimicrobianos enterales no absorbibles. El paciente de cuidados intensivos es incapaz de eliminar los BGNA debido a su patología de base. El sobrecrecimiento intestinal de los BGNA causa inmunoparálisis. La razón para la administración enteral de polimixina E y tobramicina se debe a que proporciona una recuperación de la inmunidad sistémica, y la prevención o erradicación de los BGNA «anormales» en la orofaringe y el tracto gastrointestinal controla de forma efectiva la aspiración y translocación de estos microorganismos a las vías

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

Microorganismos potencialmente patógenos a erradicar y antimicrobianos utilizados para ello	Dosis total diaria (en 4 dosis)		
	< 5 años	5-12 años	> 12 años
1. 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%		
SAMR: vancomicina	2 g de pasta o gel al 4%		
Intestino			
BGNA: polimixina E (mg) con	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
SAMR: vancomicina (mg)	20-40/kg	20-40/kg	500-2.000
2. Antibiótico parenteral			
Cefotaxima (mg)	150/kg	200/kg	4.000
3. Medidas higiénicas para prevenir la colonización cruzada			
4. Muestras de vigilancia de orofaringe y recto al ingreso y lunes y jueves			

BGNA: bacilo gramnegativo aerobio; SAMR: *Staphylococcus aureus* meticilín resistente.

aéreas bajas y la sangre. Los antimicrobianos enterales han demostrado ser efectivos en el control de las infecciones secundarias endógenas. Sin embargo, el uso únicamente de antibióticos enterales no tiene efecto sobre las infecciones primarias endógenas ni sobre las exógenas. El segundo componente es la administración, en el momento del ingreso, de un antibiótico por vía parenteral adecuado para el control de las neumonías y bacteriemias primarias endógenas. La cefotaxima ha sido utilizada en varios ensayos clínicos con asignación aleatoria (randomizados) (ECR) para erradicar tanto los MPP «normales» como «anormales». En tercer lugar, las medidas habituales de higiene son indispensables para reducir la contaminación de las manos y la subsiguiente transmisión desde fuentes externas. Finalmente, el protocolo de DDS incluye la toma de muestras de vigilancia de orofaringe y recto, impopulares entre los microbiólogos tradicionales, en el momento del ingreso y dos veces por semana. El conocimiento del estado de portador permite monitorizar la eficacia de este protocolo profiláctico.

La DDS está diseñada para reducir las infecciones endógenas mediante la prevención del estado de portador de MPP. Sin embargo, al reducirse la frecuencia de estado de portador se disminuye la presión de colonización y, por tanto, también se minimiza la probabilidad de infección exógena por transmisión cruzada de paciente a paciente a través de las manos del personal sanitario.

¿CUÁL ES LA EVIDENCIA?

Cincuenta y cuatro ECR[6-59] fueron diseñados para evaluar la DDS en un total de 8.715 pacientes entre el año 1987 y 2005, y existen nueve metaanálisis de los ECR que evalúan la DDS[60-68]. Treinta y ocho ECR muestran una reducción significativa de las infecciones y cuatro de la mortalidad. Todos los metaanálisis muestran una reducción significativa de las infecciones y 5 de los 9 metaanálisis refieren una reducción significativa de la mortalidad. El metaanálisis más completo incluye 36 ECR con 6.922 pacientes, y demuestra que la DDS reduce las neumonías (odds ratio [OR] 0,35; intervalo de confianza del 95% [IC 95%] 0,29 a 0,41) y la mortalidad (OR 0,78; IC 95% 0,68 a 0,89)[66]. Se necesita tratar 5 pacientes de UCI con DDS para prevenir una neumonía y 21 pacientes de UCI para prevenir una muerte. Dos ECR recientes reportan una reducción absoluta de la mortalidad de un 8%, lo que supone que es necesario tratar a 12 pacientes para salvar una vida[28,31].

La DDS es un método seguro en cuanto a que los datos existentes no muestran una asociación entre DDS y resistencia a antibióticos. El último ECR tuvo como objetivo primario la evaluación del desarrollo de resistencia a los antimicrobianos y reportó que la DDS no conlleva resistencia de los BGNA a antibióticos y que, además, el añadir polimixina E y tobramicina enterales a los antibióticos por vía parenteral reduce la aparición de resistencia cuando se compara con el uso de antibióticos por vía parenteral solamente[28]. Es más, en este último ECR holandés que evalúa la DDS en aproximadamente 1.000 pacientes se observa una reducción significativa del número de portadores de BGNA multirresistentes en el grupo de pacientes que recibieron DDS (16%) frente al grupo control (26%)[28]. Estos datos son congruentes con un ECR previo que mostró que los antimicrobianos enterales controlaron un brote de *Klebsiella* sp. productora de beta-lactamasa[15].

La DDS ha sido utilizada en dos UCI americanas con endemia de enterococo vancomicina resistente (EVR)[8,26]. El estado de portador y el número de infecciones fueron bajos y similares en el grupo con DDS y el grupo control. El régimen clásico de DDS, sin vancomicina enteral, no está diseñado para el control de SAMR. Existen siete ECR en UCI con endemia para SAMR en el momento del ensayo clínico, que refieren una tendencia a un mayor número de infecciones por SAMR en los pacientes que reci-

TABLA 4. **Intervenciones que reducen la mortalidad en la Unidad de Cuidados Intensivos**

Intervención	Riesgo relativo (IC 95%)	Reducción absoluta de la mortalidad (%) (IC 95%)	Número necesario de pacientes a tratar	Grado de recomendación
Volumen tidal bajo (79)	0,78 (0,65 a 0,93)	8,8 (2,4 a 15,3)	11	B
Proteína C activada (80)	0,80 (0,69 a 0,94)	6,1 (1,9 a 10,4)	16	B
Tratamiento intensivo con insulina (81)	0,44 (0,36 a 0,81)	3,7 (1,3 a 6,1)	27	B
Esteroides (82)	0,90 (0,74 a 1,09)	6,4 (-4,8 a 17,6)	16	B
Descontaminación selectiva (64)	0,65 (0,49 a 0,85)	8,1 (3,1 a 13,0)	21	A

IC 95%: intervalo de confianza al 95%.

bieron la DDS[16,19,22,25,33,55,56]. Para el control del SAMR en UCI con endemia es preciso añadir vancomicina enteral a la DDS[4,5]. No ha habido emergencia de EVR en ninguno de los ECR que han usado vancomicina enteral[4,5,10,23,30,31,39,48]. La literatura reciente demuestra que es el uso de antibióticos que no respetan la ecología intestinal del paciente, más que el uso de altas dosis de vancomicina enteral, lo que promueve la aparición de EVR en el tracto gastrointestinal[71,72]. La resistencia a antimicrobianos, una cuestión clave, ha sido evaluada en ocho estudios que monitorizaron la resistencia a antibióticos entre dos y siete años[73-80], y la asociación entre resistencia bacteriana y empleo de DDS no ha sido un problema clínico.

Los datos más recientes que muestran un beneficio de la DDS sobre la mortalidad, sin aparición de resistencia a antimicrobianos en pacientes de UCI no seleccionados, tienen un nivel de evidencia I (ECR con resultados certeros y baja posibilidad de falsos positivos o falsos negativos) y un grado de recomendación A (al menos dos ensayos clínicos con nivel de evidencia I). La tabla 4 muestra las cinco maniobras médicas basadas en la evidencia que ofrecen un beneficio en la supervivencia en los pacientes de cuidados intensivos. Sólo la DDS es soportada por al menos dos investigaciones de nivel I[28,31], mientras que las otras cuatro maniobras[81-84] son soportadas por sólo un ensayo clínico, por tanto, una recomendación grado B (un solo ensayo clínico con nivel de evidencia I). Además, hay que añadir que la DDS puede administrarse a cualquier paciente con riesgo de infección, mientras que las otras cuatro maniobras sólo pueden utilizarse en grupos específicos de pacientes de cuidados intensivos. Finalmente, la DDS reduce la resistencia a antimicrobianos de los BGNA, mientras que la ventilación mecánica con volumen tidal bajo, la proteína C activada, el tratamiento intensivo con insulina y los corticoides no pueden tener ningún efecto sobre este importante problema.

¿POR QUÉ LA DESCONTAMINACIÓN DIGESTIVA SELECTIVA NO ES AMPLIAMENTE EMPLEADA?

La razón más importante por la cual la DDS no es usada de forma generalizada radica en opiniones que no se basan en la evidencia. Dos recientes encuestas sobre el uso de la DDS revelan que es utilizada de forma rutinaria sólo en un 4% de las UCI del Reino Unido[85], en contraposición a un 24% de las UCI holandesas[86]. La razón más habitualmente citada para no utilizarla (83%) es la creencia, entre los intensivistas del Reino Unido, de que existe poca o ninguna evidencia sobre su eficacia y el «no funciona»[85]. El motivo para explicar esta idea equivocada es multifactorial. Sin embargo, el amplio desacuerdo entre los expertos ha sido un factor importante en esta confusión[87,88]. Lo mismo ocurrió con el trabajo de Semmelweis, en el que se enfatizaba el papel del lavado de las manos en la prevención de la sepsis puerperal y que fue ampliamente rechazado por Virchow, patólogo experto en ese momento[89]. Experiencias previas con los agentes trombolíticos muestran patrones similares con un tiempo indeseable entre la aparición de la evidencia y la recomendación de los expertos. La estreptoquinasa había mostrado una reducción en la mortalidad del infarto de miocardio de un 20% en el año 1975. En las siguientes dos décadas, 14 revisiones obviaron mencionar la estreptoquinasa o la consideraron todavía en fase experimental[90], hasta que finalmente los agentes trombolíticos se emplearon de manera rutinaria en el tratamiento del infarto agudo de miocardio.

La preocupación de los expertos sobre la aparición de resistencia a los antimicrobianos está basada en un bajo nivel de evidencia, pero ha impedido la implantación de la DDS. Los expertos europeos y americanos exponen que la objeción más importante para el uso generalizado de la DDS es su efecto desconocido sobre la resistencia a antibióticos a largo plazo[91,92]. Se refieren de forma invariable a sus propios artículos de revisión, el menor nivel de evidencia de todos los disponibles[88,93]. Todas las revisiones incluyen los siete ECR que fueron realizados en UCI con endemia de SAMR en el momento del ensayo, aunque sólo existe una tendencia a un aumento de infecciones por SAMR en los pacientes que recibieron DDS[16,19,22,25,33,55,56]. Un aumento de resistencia de las bacterias grampositivas sólo se ha visto cuando se incluyeron el estado de portador y las infecciones causadas por microorganismos de baja patogenicidad, como los enterococos y los estafilococos coagulasa negativos. Claramente, la neumonía causada por estos microorganismos de baja patogenicidad es extremadamente rara. Igualmente, las autoridades influyentes como el *Center for Disease Control and Prevention* (CDC) no recomiendan la

DDS por la preocupación ante el desarrollo de resistencias a antibióticos[94]. Además, el CDC considera a la DDS como una estrategia de alto coste (más de 50 euros)[95]. Estas guías no están basadas en ECR sino en la opinión de un grupo de expertos, de nuevo el menor nivel de evidencia. Recientemente, la medicina basada en la evidencia (MBE) está siendo utilizada por grupos americanos y canadienses para desarrollar guías de práctica clínica para la prevención de la neumonía asociada a ventilación mecánica[96,97]. El grupo americano concluye que la DDS no está recomendada porque existe amplia evidencia que sugiere que su uso puede incrementar la resistencia a antibióticos[98]. Para apoyar esa conclusión los autores citan dos revisiones de autores que han escrito de forma repetida en contra de la DDS[93,99]. Sacar conclusiones basadas en opinión de expertos es erróneo y va en contra del propósito de la MBE; el mejor estimador está basado en una revisión imparcial de toda la información disponible[100]. Hay dos ECR que reportan un incremento significativo de la resistencia en los microorganismos BGNA[42,55], pero el denominador fueron muestras o infecciones y no pacientes. Las infecciones exógenas no se controlan con la DDS. Un incremento transitorio en las infecciones exógenas de vías aéreas bajas por *Acinetobacter baumannii* fue referida en una unidad respiratoria con un alto porcentaje de pacientes con traqueostomía mientras participaban en un ECR sobre DDS[24,73]. Esta observación de que la proporción de infecciones exógenas en los ensayos con DDS se incrementa con respecto a la reducción de infecciones endógenas es bien conocida. Este hallazgo transitorio es usado de forma repetida para mostrar que la DDS incrementa la resistencia antibiótica de los BGNA[93].

La DDS no está recomendada por una comisión de expertos seleccionados para el *Canadian Critical Care Trials Group* y la C*anadian Critical Care Society* debido a su falta de seguridad en cuanto a aparición de resistencia a antimicrobianos y a su coste[97]. La comisión decidió evaluar sólo los metaanálisis y no los ECR sobre la DDS, ninguno de los cuales proporciona una relación entre DDS y resistencia a antimicrobianos. Es cierto que la relación coste-efectividad de la DDS no está adecuadamente evaluada, pero los costes no deberían preocupar si tenemos en cuenta que una maniobra de 6 euros reduce las tasas de neumonías un 65% y la mortalidad en un 22%, sin aparición de resistencia a antimicrobianos en pacientes no seleccionados de la UCI. La conclusión de la comisión canadiense no está, una vez más, basada en la evidencia científica mediante ECR sino en la opinión de expertos, es decir, el menor nivel de evidencia. De esta manera, la afirmación de que la resistencia a antibióticos es un problema con la DDS es inapropiada porque no se apoya en un análisis basado en la evidencia[100,101].

Desde el principio, la DDS ha recibido una prensa frecuentemente desfavorable. Efectivamente, la primera *European Consensus Conference* en París, Francia, en 1992[102], fue el escenario para el inicio de la vertiente en contra del uso de la DDS. De la misma forma, aunque la DDS ha figurado de forma regular en el programa del A*nnual Intensive Care Meeting* en Bruselas, Bélgica, desde 1987, sólo en tres ocasiones (1988, 1990, 2003) fueron invitados conferenciantes con una visión favorable de la DDS. Por otra parte, la pobre reputación de la DDS también se debe a una mayor aceptación para la publicación de manuscritos que muestran resultados negativos; de los 54 ECR sobre la DDS, los seis que no muestran beneficio fueron publicados en revistas de alto impacto[19,22,25,33,55,56]. Un ejemplo extremo es la publicación en el *New England Journal of Medicine* de un estudio no controlado donde el 10% de la población estudiada desarrolló neumonía por enterococo[103]. Debe cuestionarse si hay que tomar en consideración una incidencia tan alta de neumonía causada por un microorganismo de baja patogenicidad que raramente causa neumonía.

La DDS no ha sido tampoco promocionada por la empresa farmacéutica, posiblemente porque no se obtienen excesivos beneficios con el uso de agentes como la cefotaxima, polimixina E, tobramicina y anfotericina B, que son baratos y sin patentes. Además, la DDS no tiene una presentación oficial y no está comercializada de la manera clásica para el clínico. Por tanto, la aplicación de la DDS supone un mayor esfuerzo en términos de compromiso y monitorización por el equipo de la UCI que la simple administración del último antibiótico que ha salido en el mercado. El ejemplo más reciente es la *Surviving Sepsis Campaign* patrocinada por la industria, que recomienda todas las intervenciones basadas en la evidencia que reducen la mortalidad, excepto la DDS. Ésta, con un coste de 6 euros, es a día de hoy considerada por el CDC[95] y los expertos de la comisión canadiense[97] como una estrategia cara, mientras que los expertos de la *Surviving Sepsis Campaign* no tienen problemas en recomendar la proteína C activada con un coste de 7.000 euros por paciente[104].

EL FUTURO

A pesar de la poderosa corriente anti-DDS, ésta es actualmente un protocolo de MBE. Las sociedades e instituciones europeas[105], Gran Bretaña[106] y Estados Unidos[107] reconocen que la DDS es la intervención mejor evaluada en cuidados intensivos para reducir la morbilidad y mortalidad. La *Agency for Healthcare Research and Quality of the US Department for Health and Human Services* considera a la DDS como una maniobra barata[107].

A lo mejor el aspecto más fascinante de los 18 años de investigación clínica con la DDS es la experiencia acerca de que la adición de antibióticos enterales a los parenterales puede prolongar la era antibiótica. Los antibióticos de antes de los ochenta siguen siendo activos siempre y cuando se les combine con la erradicación de los bacilos gramnegativos y SAMR del tracto intestinal. Es poco probable que el uso de la DDS exacerbe el problema de mi-

croorganismos resistentes y puede ser en parte la solución por dos motivos. Primero, la DDS se basa en el concepto de que al portador de flora «anormal» se le deben tomar muestras de vigilancia de la flora del tracto gastrointestinal. Las UCI que utilizan la DDS tienen un mejor conocimiento de las resistencias a antimicrobianos que aquellas unidades que dependen de las muestras diagnósticas (aspirado traqueal y sangre). En segundo lugar, las resistencias surgen del gran número de bacterias del tracto gastrointestinal. Pequeñas cantidades de antibióticos por vía parenteral, que se eliminan por intestino, seleccionan las bacterias resistentes. La eliminación del sobrecrecimiento bacteriano del tracto intestinal reduce la probabilidad de resistencia. Creemos que la respuesta no está en el desarrollo de antibióticos sistémicos nuevos, potentes y caros, sino en un cambio radical en la forma de plantearse el porqué y para qué se utilizan los antibióticos. En particular, necesitamos ser más críticos sobre nuestra actividad asistencial si queremos encontrar soluciones sostenibles a la actual proliferación de patógenos nosocomiales resistentes a antibióticos en este nuevo milenio.

Declaración de conflicto de intereses
Los autores han declarado no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome and associated costs of care. Crit Care Med. 2001;29: 1303-10.

2. van Saene HKF, 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.

3. Silvestri L, Kerr S, Gullo A. Prevention of infection using selective decontamination of the digestive tract. En: van Saene HKF, Silvestri L, de la Cal MA, editors. Infection control in the intensive care unit. 2nd ed. Milano: Springer-Italia; 2005. p. 297-312.

4. Sánchez M, Mir N, Canton R, et al. The effect of topical vancomycin on acquisition, carriage and infection with methicillin-resistant Staphylococcus aureus in critically ill patients. A double-blind, randomized, placebo-controlled study [abstract J-119]. 37th ICAAC, Toronto, Canada; 1997. p. 310.

5. Silvestri L, van Saene HK, Milanese M, Fontana F, Gregori D, Oblach L, et al. Prevention of MRSA pneumonia by oral vancomycin decontamination: a randomized trial. Eur Respir J. 2004; 23:921-6.

6. Abele-Horn M, Dauber A, Bauernfeind A, Russwurm W, Seyfarth-Metzger I, Gleich P, et al. Decrease in nosocomial pneumonia in ventilated patients by selective oropharyngeal decontamination (SOD). Intensive Care Med. 1997;23:187-95.

7. Aerdts SJ, van Dalen R, Clasener HA, Festen J, van Lier HJ, Vollaard EJ. Antibiotic prophylaxis of respiratory tract infection in mechanically ventilated patients. A prospective, blinded, randomized trial of the effect of a novel regimen. Chest. 1991;100: 783-91.

8. Arnow PM, Carandang GC, Zabner R, Irwin ME. Randomized controlled trial of selective bowel decontamination for prevention of infections following liver transplantation. Clin Infect Dis. 1996;22:997-1003.

9. Barret JP, Jeschke MG, Herndon DN. Selective decontamination of the digestive tract in severely burned pediatric patients. Burns. 2001;27:439-45.

10. Bergmans DC, Bonten MJ, Gaillard CA, Paling JC, van der Geest S, van Tiel FH, et al. Prevention of ventilator-associated pneumonia by oral decontamination: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Am J Respir Crit Care Med. 2001;164:382-8.

11. Bion JF, Badger I, Crosby HA, Hutchings P, Kong KL, Baker J, et al. Selective decontamination of the digestive tract reduces gram-negative pulmonary colonization but not systemic endotoxemia in patients undergoing elective liver transplantation. Crit Care Med. 1994;22:40-9.

12. Blair P, Rowlands BJ, Lowry K, Webb H, Armstrong P, Smilie J. Selective decontamination of the digestive tract: a stratified, randomized, prospective study in a mixed intensive care unit. Surgery. 1991;110:303-9.

13. Boland JP, Sadler DL, Stewart W, Wood DJ, Zerick W, Snodgras KR. Reduction of nosocomial respiratory infections in multiple trauma patients requiring mechanical ventilation by selective parenteral and enteral antisepsis regimen (SPEAR) in the intensive care [abstract no 0465]. Seventeenth international congress of chemotherapy Berlin; 1991.

14. Bouter H, Schippers EF, Luelmo SA, Versteegh MI, Ros P, Guiot HF, et al. No effect of preoperative selective gut decontamination on endotoxemia and cytokine activation during cardiopulmonary bypass: a randomized, placebo-controlled study. Crit Care Med. 2002;30:38-43.

15. Brun-Buisson C, Legrand P, Rauss A, Montravers F, Besbes M, Meakins JL, et al. Intestinal decontamination for control of nosocomial multi-resistant gram-negative bacilli. Ann Intern Med. 1989;110:873-81.

16. de la Cal, Cerda E, García-Hierro P, van Saene HKF, 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.

17. Cerra FB, Maddaus MA, Dunn DL, Wells CL, Konstantinides NN, Lehman SL, et al. Selective gut decontamination reduces nosocomial infections and length of stay but not mortality or organ failure in surgical intensive care unit patients. Arch Surg. 1992;127:163-9.

18. Cockerill FR, III, Muller SR, Anhalt JP, Marsh HM, Farnell MB, Mucha P, et al. Prevention of infection in critically ill patients by selective decontamination of the digestive tract. Ann Intern Med. 1992;117:545-53.

19. Ferrer M, Torres A, González J, de la Bellacasa JP, El-Ebiary M, Roca M. Utility of selective digestive decontamination in mechanically ventilated patients. Ann Intern Med. 1994;120: 389-95.

20. Finch RG, Tomlinson P, Holliday M, Sole K, Stack C, Rocker G. Selective decontamination of the digestive tract (SDD) in the prevention of secondary sepsis in a medical/surgical intensive care unit [abstract no 0471]. Seventeenth international congress of chemotherapy Berlin; 1991.

21. Flaherty J, Nathan C, Kabins SA, Weinstein RA. Pilot trial of selective decontamination for prevention of bacterial infection in an intensive care unit. J Infect Dis. 1990;162:1393-7.

22. 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 non-absorbable antibiotics. N Engl J Med. 1992;326:594-9.

23. Gaussorgues P, Salord F, Sirodot M, Tigaud S, Cagnin S, Gerard M, et al. Efficacité de la décontamination digestive sur la survenue des bactériémies nosocomiales chez les patients sous ventilation méchanique et recevant des betamimétiques. Réanimation Soins Intensifs Médecin d'Urgence. 1991;7:169-74.

24. Georges B, Mazerolles M, Decun JF, Rouge P, Pomies S, Cougot P, et al. Décontamination digestive sélective résultats d'une étude chez polytraumatisés. Réanimation Urgence. 1994;3:621-7.

25. 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.

26. Hellinger WC, Yao JD, Álvarez S, Blair JE, Cawley JJ, Paya CV, et al. A randomized, prospective, double-blinded eva-

luation of selective bowel decontamination in liver transplantation. Transplantation. 2002;73:1904-9.

27. Jacobs S, Foweraker JE, Roberts SE. Effectiveness of selective decontamination of the digestive tract (SDD) in an ICU with a policy encouraging a low gastric pH. Clin Intensive Care. 1992;3:52-8.

28. de Jonge E, Schultz MJ, Spanjaard L, Bossuyt PPM, 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.

29. Kerver AJH, Rommes JH, Mevissen-Verhage EAE, Hulstaert PF, Vos A, Verhoef J, et al. Prevention of colonization and infection in critically ill patients: a prospective randomized study. Crit Care Med. 1988;16:1087-93.

30. Korinek AM, Laisne MJ, Nicolas MH, Raskine L, Deroin V, Sanson-Lepors MJ. Selective decontamination of the digestive tract in neurosurgical intensive care unit patients: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. Crit Care Med. 1993;21:1466-73.

31. 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.

32. Laggner AN, Tryba M, Georgopoulos A, Lenz K, Grimm G, Graninger W, et al. Oropharyngeal decontamination with gentamicin for long-term ventilated patients on stress ulcer prophylaxis with sucralfate? Wien Klin Wochenschr. 1994;106:15-9.

33. 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.

34. Luiten EJT, Hop WCJ, Lange JF, Bruining HA. Controlled clinical trial of selective decontamination for the treatment of severe acute pancreatitis. Ann Surg. 1995;222:57-65.

35. Martínez-Pellus 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.

36. Martínez-Pellus AE, Merino P, Bru M, Canovas J, Seller G, Sapina 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.

37. Palomar M, Álvarez-Lerma F, Jorda R, Bermejo B, for the Catalan study group of nosocomial pneumonia prevention. Prevention of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients: selective decontamination versus sucralfate. Clin Intensive Care. 1997;8:228-35.

38. Pneumatikos I, Koulouras V, Nathanail C, Goe D, Nakos G. Selective decontamination of subglottic area in mechanically ventilated patients with multiple trauma. Intensive Care Med. 2002;28:432-7.

39. Pugin J, Auckenthaler R, Lew DP, Suter PM. Oropharyngeal decontamination decreases incidence of ventilator-associated pneumonia. A randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial. JAMA. 1991;265:2704-10.

40. Quinio B, Albanese J, Bues-Charbit M, Viviand X, Martin C. Selective decontamination of the digestive tract in multiple trauma patients. A prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled study. Chest. 1996;109:765-72.

41. Rayes N, Seehofer D, Hansen S, Bouesein K, Muller AR, Serke S, et al. Early enteral supply of *Lactobacillus* and fibre versus selective bowel decontamination: A controlled trial in liver transplant recipients. Transplantation. 2002;74:123-8.

42. Rocha LA, Martín MJ, Pita S, Paz J, Seco C, Margusino L, et al. Prevention of nosocomial infections in critically ill patients by selective decontamination of the digestive tract. A randomised, double blind, placebo controlled study. Intensive Care Med. 1992;18:398-404.

43. 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.

44. Rolando N, Gimson A, Wade J, Philpott-Howard J, Casewell M, Williams R. Prospective controlled trial of selective parenteral and enteral antimicrobial regimen in fulminant liver failure. Hepatology. 1993;17:196-201.

45. Rolando N, Wade JJ, Stangou A, Gimson AE, Wendon J, Philpott-Howard J, et al. Prospective study comparing the efficacy of prophylactic parenteral antimicrobials, with or without enteral decontamination, in patients with acute liver failure. Liver Transpl Surg. 1996;2:8-13.

46. 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.

47. Sánchez GM, Cambronero Galache JA, López DJ, Cerda CE, Rubio BJ, 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.

48. Schardey HM, Joosten U, Finke U, Staubach KH, Schauer R, Heiss A, et al. The prevention of anastomotic leakage after total gastrectomy with local decontamination. A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. Ann Surg. 1997;225:172-80.

49. Smith SD, Jackson RJ, Hannakan CJ, Wadowsky RM, Tzakis AG, Rowe MI. Selective decontamination in pediatric liver transplants. A randomized prospective study. Transplantation. 1993;55:1306-9.

50. Stoutenbeek CP, van Saene HKF, Zandstra DF. Prevention of multiple organ system failure by selective decontamination of the digestive tract in multiple trauma patients. En: Faist EBAE, Schildberg FW, editors. Immune consequences of trauma, shock and sepsis. Lengerich: Pabst Science Publishers; 1996. p. 1055-66.

51. Stoutenbeek CP, van Saene HKF, Little RA, Whitehead A. The effect of selective decontamination of the digestive tract on mortality in multiple trauma patients. Intensive Care Med. 2007; 33:261-70.

52. Tetteroo GW, Wagenvoort JH, Castelein A, Tilanus HW, Ince C, Bruining HA. Selective decontamination to reduce gram-negative colonisation and infections after oesophageal resection. Lancet. 1990;335:704-7.

53. Ulrich C, Harinck-de Weerd JE, Bakker NC, Jacz K, Doornbos L, de Ridder VA. Selective decontamination of the digestive tract with norfloxacin in the prevention of ICU-acquired infections: a prospective, randomized study. Intensive Care Med. 1989;15:424-31.

54. Unertl K, Ruckdeschel G, Selbmann HK, Jensen U, Forst H, Lenhart FP, et al. Prevention of colonization and respiratory infections in long-term ventilated patients by local antimicrobial prophylaxis. Intensive Care Med. 1987;13:106-13.

55. Verwaest C, Verhaegen J, Ferdinande P, Schets M, Berghe vd G, Verbist L. Randomized controlled trial of selective digestive decontamination in 600 mechanically ventilated patients in a multi-disciplinary intensive care unit. Crit Care Med. 1997;25: 63-71.

56. 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.

57. Winter R, Humphreys H, Pick A, MacGowan AP, Willatts SM, Speller DC. A controlled trial of selective decontamination of the digestive tract in intensive care and its effect on nosocomial infection. J Antimicrob Chemother. 1992;30:73-87.

58. Zobel G, Kuttnig M, Grubbauer HM, Semmelrock HJ, Thiel W. Reduction of colonization and infection rate during pediatric intensive care by selective decontamination of the digestive tract. Crit Care Med. 1991;19:1242-6.

59. Zwaveling JH, Maring JK, Klompmaker IJ, Haagsma EB, Bottema JT, Laseur M, et al. Selective decontamination of the digestive tract to prevent postoperative infection: a randomized placebo-controlled trial in liver transplant patients. Crit Care Med. 2002;30:1204-9.

60. Selective Decontamination of the Digestive Tract Trialists Collaborative Group. Meta-analysis of randomised controlled

trials of selective decontamination of the digestive tract. Br Med J. 1993;307:525-32.

61. Heyland DK, Cook DJ, Jaescher R, Griffith L, Lee HN, Guyatt GH. Selective decontamination of the digestive tract. An overview. Chest. 1994;105:1221-9.

62. Kollef M. The role of selective digestive tract decontamination on mortality and respiratory tract infections. Chest. 1994; 105:1101-8.

63. D'Amico R, Pifferi S, Leonetti C, Torri V, Tinazzi A, Liberati A. Effectiveness of antibiotic prophylaxis in critically ill adult patients: systematic review of randomized controlled trials. Br Med J. 1998;316:1275-85.

64. Nathens AB, Marshall JC. Selective decontamination of the digestive tract in surgical patients. A systematic review of the evidence. Arch Surg. 1999;134:170-6.

65. Redman R, Ludington E, Crocker M, Wittes J, Bellm J, Carlet J and the VAP advisory group. Analysis of respiratory and non-respiratory infections in published trials of selective decontamination[abstract no 586]. Intensive Care Med. 2001;27 Suppl: S285.

66. Liberati A, D'Amico R, Pifferi S, Leonetti C, Torri V, Brazzi L, et al. Antibiotic prophylaxis to reduce respiratory tract infections and mortality in adults receiving intensive care [Cochrane Review]. En: The Cochrane Library, Issue 1. Chichester, UK: John Wiley & Sons Ltd; 2004.

67. Safdar N, Said A, Lucey MR. The role of selective digestive decontamination for reducing infection in patients undergoing liver transplantation: A systematic review and meta-analysis. Liver Transplantation. 2004;10:817-27.

68. Silvestri L, van Saene HKF, 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;31:898-901.

69. Sánchez M, Mir N, Canton R, et al. The effect of topical vancomycin on acquisition, carriage and infection with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in critically ill patients. A double-blind, randomized, placebo-controlled study [abstract J-119]. 37th ICAAC, Toronto, Canada; 1997. p. 310.

70. Silvestri L, van Saene HKF, Milanese M, Fontana F, Gregori D, Oblach L, et al. Prevention of MRSA pneumonia by oral vancomycin decontamination: a randomized trial. Eur Respir J. 2004;23:921-6.

71. Stiefel U, Paterson DL, Pultz NJ, Gordon SM, Aron DC, Donskey CJ, et al. Effect of increasing use of piperacillin/tazobactam on the incidence of vancomycin-resistant enterococci in four academic medical centers. Infect Control Hosp Epidemiol. 2004;25:380-3.

72. 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.

73. Hammond JMJ, Potgieter PD. Long-term effects of selective decontamination on antimicrobial resistance. Crit Care Med. 1995;23:637-45.

74. Stoutenbeek CP, van Saene HKF, Zandstra DF. The effect of oral non-absorbable antibiotics on the emergence of resistant bacteria in patients in an intensive care unit. J Antimicrob Chemother. 1987;19:513-20.

75. Lingnau W, Berger J, Javorsky F, Fille M, Allerberger F, Benzor H. Changing bacterial ecology during a five year period of selective intestinal decontamination. J Hosp Infect. 1998;39: 195-206.

76. Leone M, Albanese J, Antonini F, Nguejen-Michel A, Martin C. Long-term [6-year] effect of selective decontamination on antimicrobial resistance in intensive care, multiple-trauma patients. Crit Care Med. 2003;31:2090-5.

77. Tetteroo GWM, Wagenvoort JHT, Bruining HA. Bacteriology of selective decontamination: efficacy and rebound colonization. J Antimicrob Chemother. 1994;34:139-48.

78. de la Cal MA, Cerda 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.

79. Sarginson RE, Taylor N, Reilly N, Baines PB, Van Saene HK. Infection in prolonged pediatric critical illness: A prospective four-year study based on knowledge of the carrier state. Crit Care Med. 2004;32:839-47.

80. Abella A, de la Cal MA, Cerda E, López L, Alia I, García-Hierro P, et al. Control of MRSA endemicity with enteral vancomycin in a burn intensive care unit [abstract 556]. Intensive Care Med. 2004;30 Suppl 1:S145.

81. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med. 2000:342;1301-8.

82. Bernard GR, Vincent J-L, Laterre PF, López-Rodríguez A, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. N Engl J Med. 2001;344:799-09.

83. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. N Engl J Med. 2001;245:1359-67.

84. Annane D, Sebille V, Charpentier C, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fluorocortisone on mortality in patient with septic shock. JAMA. 2002;288:862-71.

85. Nixon JR, Nielsen MS. Selective decontamination of the digestive tract – current national practice. Br J Anaesth. 2000;84: 682P-3P.

86. Bogaards MJ. An inventarisation of the products. Selective digestive decontamination in the Netherlands. Pharm Weekbl. 2001;136:706-12.

87. Aarts MA, Marshall JC. In defense of evidence. The continuing saga of selective decontamination of the digestive tract. Am J Respir Crit Care Med. 2002;166:1014-5.

88. Vincent JL. Selective digestive decontamination for everyone, everywhere? Lancet. 2003;362:1006-7.

89. Farr BM. Reasons for non-compliance with infection control guidelines. Infect Control Hosp Epidemiol. 2000;21:411-6.

90. Antman EM, Lau J, Kupelnick B, Mosteller F, Chalmers TC. A comparison of results of meta-analyses of randomized control trials and recommendation of clinical experts. JAMA. 1992;268:240-8.

91. Vincent JL. Evidence-based medicine in the ICU. Important advances and limitations. Chest. 2004;126:592-600.

92. Kollef MH. Prevention of hospital-associated pneumonia and ventilator-associated pneumonia. Crit Care Med. 2004;32:1396-405.

93. Kollef MH. Selective digestive decontamination should not be routinely employed. Chest. 2003;123:464S-8S.

94. Tablan OC, Anderson LJ, Arden NH, Breiman RF, Butler JC, McNeil MM. Guideline for the prevention of nosocomial pneumonia. The Hospital Infection Control Practices Advisory Committee, Centers for Disease Control and Prevention. Infect Control Hosp Epidemiol. 1994;15: 587-625.

95. Fabregas N, Alcon A, Torres A. Lower airway infection. En: van Saene HKF, Silvestri L, de la Cal MA, editors. Infection control in the intensive care unit. 2nd ed. Milano, Springer-Italia; 2005. p. 315-55.

96. Collard HR, Saint S, Matthay MA. Prevention of ventilator-asociated pneumonia: an evidence-based systematic review. Ann Intern Med. 2003;138:494-501.

97. Dodek P, Keenan S, Cook D, et al. Evidence-based clinical practice guideline for the prevention of ventilator-associated pneumonia. Ann Intern Med. 2004;141:305-13.

98. Collard HR, Saint S, Matthay MA. Prevention of ventilator-associated pneumonia. Comments and responses. Ann Intern Med. 2004;140:486-7.

99. Ebner W, Kropec-Hubner A, Daschner FD. Bacterial resistance and overgrowth due to selective decontamination of the digestive tract. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2000;19:243-7.

100. Baines P, van Saene H. Selective decontamination of the digestive tract and prevention of ventilator-associated pneumonia. Ann Intern Med. 2004;141:577-8.

101. van Saene HKF, de la Cal MA, Silvestri L, Baines P. The Emperor's new clothes. Ann Intern Med Epub; 2004.

102. European Society of Intensive Care Medicine, Société Réanimation de Langue Française. The first European Consensus Conference in Intensive Care Medicine: selective decontamination of the digestive tract in intensive care patients. Infect Control Hosp Epidemiol. 1992;13:609-11.

103. Bonten MJ, van Tiel FH, van der Geest S, Smeets HG, Stobberingh EE, Gaillard CA. *Enterococcus faecalis* pneumonia

complicating topical antimicrobial prophylaxis. N Engl J Med. 1993;328:209-10.

104. Viviani M, Silvestri L, van Saene HKF, Gullo A. Surviving sepsis campaign guidelines: selective decontamination of the digestive tract still neglected. Crit Care Med. 2005;33:361-72.

105. Torres A, Carlet J, European Task Force on Ventilator-Associated Pneumonia. Ventilator-associated pneumonia. Eur Respir J. 2001;17:1034-45.

106. Royal College of Pathologists. Continuing professional development. J Hosp Infect. 2002;50:161.

107. Collard HR, Saint S. Preventative practices for ventilator-associated pneumonia. En: Shojania KG, Duncan BW, McDonald KM, Wachter RM, editors. Making Health Care Safer: A critical analysis of patient safety practices. Evidence Report/Technology Assessment No 43. Agency for Healthcare Research and Quality publication 01-E058. Rockville, MD, Agency for Healthcare Research and Quality; 2001.