



Universidad de Valladolid

Facultad de Medicina

Grado en Medicina

**METAANÁLISIS SOBRE LA EFICACIA DE LAS
DIFERENTES PAUTAS DE DESCONTAMINACIÓN
DIGESTIVA SELECTIVA PARA DISMINUIR LA
MORTALIDAD INTRAHOSPITALARIA Y LA
NEUMONÍA ASOCIADA A VENTILACIÓN
MECÁNICA**

Cristina Martínez Acha
Tutor: Gabriel Alberto March Roselló
Cotutor: Jose María Eiros Bouza



**Departamento de Anatomía Patológica, Microbiología, Medicina
Preventiva y Salud Pública, Medicina Legal y Forense**

Curso: 2023-2024

ÍNDICE

| | |
|---|-----------|
| RESUMEN | 2 |
| INTRODUCCIÓN | 3 |
| Descontaminación digestiva selectiva | 5 |
| Objetivos | 6 |
| MATERIAL Y MÉTODOS | 7 |
| Criterios Elegibilidad/ Exclusión | 7 |
| Estrategia de Búsqueda | 7 |
| Selección de estudios | 7 |
| Evaluación de la calidad de los estudios incluidos en el metaanálisis | 7 |
| Análisis de heterogeneidad de los estudios | 8 |
| Extracción de datos | 8 |
| Creación y análisis de subgrupos en función de la pauta de DDS recibida | 8 |
| Análisis estadístico | 9 |
| RESULTADOS | 9 |
| Búsqueda y selección de estudios | 9 |
| Evaluación de la calidad de los estudios incluidos en el metaanálisis | 10 |
| Análisis de heterogeneidad de los estudios | 10 |
| Análisis de subgrupos en función de la pauta de DDS recibida | 10 |
| Análisis estadístico | 12 |
| DISCUSIÓN | 13 |
| Evaluación de la calidad de los estudios incluidos en el metaanálisis | 13 |
| Análisis de heterogeneidad de los estudios | 14 |
| Análisis de subgrupos en función de la pauta de DDS recibida | 14 |
| Análisis estadístico | 14 |
| Implicaciones prácticas del estudio | 14 |
| Otras líneas de investigación | 14 |
| CONCLUSIONES | 15 |
| AGRADECIMIENTOS | 15 |
| BIBLIOGRAFÍA | 16 |
| MATERIAL SUPLEMENTARIO | 21 |
| Figuras | 21 |
| Tablas | 23 |
| PÓSTER | 42 |

RESUMEN

Fundamento

La Neumonía Asociada a Ventilación Mecánica (NAVVM) es la afección nosocomial más prevalente en unidades de cuidados intensivos, constituyendo en torno al 36% del total de infecciones y una causa muy importante de morbimortalidad. Como estrategia preventiva de esta entidad, se ha descrito la Descontaminación Digestiva Selectiva (DDS), que pretende eliminar del tubo digestivo los microorganismos asociados con la NAVVM preexistentes en el huésped. Esta medida, sin embargo, no está globalmente aceptada, debido en parte a la ausencia de estudios comparativos entre la amplia variedad de pautas de DDS descritas.

Objetivos

Describir y comparar las distintas pautas de DDS existentes. Determinar qué pauta o pautas de DDS podrían reducir en mayor grado la mortalidad intrahospitalaria y la NAVVM.

Material y Métodos

Se realizó una búsqueda bibliográfica de estudios, sobre los que se elaboró la revisión sistemática y posterior metaanálisis. Fueron empleadas herramientas de optimización de contenidos, tales como la propuesta PRISMA 2020 y la *Quality Assessment of Controlled Intervention Studies*. Se llevaron a cabo análisis estadísticos de heterogeneidad sobre los estudios. Finalmente, fueron calculados los p valores y los riesgos relativos (RR) asociados a cada pauta de DDS para cada evento adverso (mortalidad y NAVVM).

Resultados

Se observó que la DDS con cuatro días de descontaminación sistémica redujo significativamente la mortalidad, mostrando un RR de 0,930 (IC 95%: 0,880 –0,982).

Para la NAVVM, todas las pautas de DDS se asociaron a una reducción estadísticamente significativa de la infección, revelando siempre intervalos de confianza al 95% cuyo límite superior estuvo por debajo del valor 1 y con p valores menores de 0,025 en todos los casos.

Conclusiones

La DDS con cuatro días de descontaminación sistémica disminuye la mortalidad en pacientes intubados de forma modesta, pero estadísticamente significativa. Todas las pautas de DDS disminuyen el riesgo de desarrollar NAVVM en UCI.

Palabras Clave: DDS/Descontaminación Digestiva Selectiva, NAVVM/Neumonía asociada a Ventilación mecánica.

INTRODUCCIÓN

La neumonía asociada a ventilación mecánica (NAVVM) es una infección respiratoria de alto impacto en unidades de críticos. Según el informe del estudio nacional de vigilancia de infección nosocomial en servicios de medicina intensiva (ENVIN), publicado en el año 2023, la NAVVM es la infección más prevalente en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI); representa alrededor del 36% del total de infecciones y su tasa de incidencia es 7,81 episodios por cada mil días de ventilación mecánica [1]. Cabe destacar también su elevada tasa de mortalidad, que oscila entre el 24% y 76% [2]. Por estos motivos, los profesionales sanitarios dirigen grandes esfuerzos al desarrollo de protocolos eficaces para prevenir y tratar la NAVVM [3].

La NAVVM se caracteriza por ser una infección respiratoria aguda que aparece en un paciente que ha requerido intubación como medida de soporte vital. Para que este fenómeno pueda ser considerado como una infección nosocomial, debe iniciarse *de novo* (excluyendo el proceso previamente en curso), en el periodo comprendido entre las 48 horas tras la intubación y las 72 horas posteriores a la extubación [4, 9].

En los pacientes ventilados, la incidencia de neumonía es más alta debido a la colonización de las vías respiratorias distales e intestino por cepas bacterianas cuantitativa y cualitativamente anormales, que son minoritarias o están ausentes en individuos sanos [5]. Estas cepas colonizadoras se conocen como microorganismos potencialmente patógenos (MPP) [6] y al fenómeno de migración de bacterias intestinales al tracto respiratorio se le denomina traslocación bacteriana. La traslocación bacteriana se ve favorecida por circunstancias que se dan con frecuencia en un paciente intubado, como son un bajo nivel de conciencia, el bloqueo neuromuscular, la disfunción de las mucosas, el fallo multiorgánico, el decúbito supino o la inmunosupresión [4, 7].

En la etiología microbiana de la NAVVM, el tiempo transcurrido desde la intubación hasta la aparición de la enfermedad juega un papel determinante (ver Tabla 1 del material suplementario). Si este es inferior a cuatro días, las bacterias responsables del cuadro clínico tienen un origen en el propio paciente, produciéndose una infección endógena primaria. Los microorganismos más frecuentemente implicados en estos casos son bacilos gramnegativos, seguidos de cocos grampositivos [6]. Cuando la NAVVM se manifiesta a partir del cuarto día de intubación, con frecuencia se detectan patógenos de origen hospitalario que no estaban presentes en el aparato digestivo (orofaringe y recto) de los pacientes a su ingreso, sino que son adquiridos durante su estancia en la UCI. Estas infecciones se denominan endógenas secundarias y pueden mostrarse refractarias al tratamiento con múltiples antibióticos. [6]. Las infecciones exógenas, en contraste con las anteriormente citadas, ocurren cuando los patógenos colonizan la vía respiratoria durante

la manipulación de esta, sin un paso previo por el intestino [8].

Para disminuir el riesgo de que un paciente intubado en la UCI desarrolle una neumonía, favorecida por las características especiales del ambiente y del propio enfermo, se han propuesto múltiples actitudes preventivas que pueden ser recogidas en dos grandes grupos: medidas farmacológicas y no farmacológicas. Entre las estrategias no farmacológicas, merecen especial atención [4, 10-14]:

1. Higiene de las manos del personal sanitario, por ser el principal vehículo de transmisión de los microorganismos nosocomiales. Las manos deben desinfectarse de forma apropiada antes y después del contacto con el enfermo, con sus secreciones o con el equipo de ventilación.
2. Adecuado entrenamiento del personal implicado en la limpieza y cuidado de los equipos de ventilación. Se ha observado, con un alto nivel de evidencia, que la educación de los sanitarios reduce la incidencia de NAVM.
3. Mantenimiento de la presión del balón de neumotaponamiento entre 20 y 30 mmHg. Valores por debajo de este rango se han asociado al libre paso de microorganismos patógenos, mientras que presiones superiores a los 30 mmHg pueden producir una lesión de la mucosa traqueal. El control de la presión del balón se debe realizar cada 4 horas aproximadamente. Además, el balón de poliuretano ha demostrado superioridad frente a otros materiales.
4. Elevación del cabecero de la cama a 30°-45°. Esta acción previene la aspiración de contenido gástrico, pero también facilita el trabajo respiratorio espontáneo. Además, está especialmente recomendada en pacientes con nutrición enteral.
5. Evitar la intubación endotraqueal invasiva en la medida de lo razonable y valorar a diario la posibilidad de emplear ventilación no invasiva a presión positiva.
6. No realizar cambios en los componentes de los circuitos de ventilación, salvo mal funcionamiento. Si los materiales han de cambiarse, la frecuencia no será inferior a 7 días, y nunca antes de las 48 horas del inicio de la intubación.
7. Proporcionar la fracción inspirada de oxígeno (FiO₂) más baja que consiga saturaciones de oxígeno satisfactorias, ya que las altas concentraciones de oxígeno en la vía aérea parecen disminuir la velocidad de movimiento del moco y entorpecer la función antimicrobiana del epitelio respiratorio.
8. Realizar una correcta aspiración subglótica de las secreciones respiratorias, comprobando la permeabilidad de los mecanismos de aspiración cada ocho horas.
9. Mejorar el estado nutricional de los enfermos y evitar la inmunosupresión (moderar la prescripción de corticoides y citotóxicos).
10. Monitorizar el estado de conciencia, evitando la excesiva sedación y el bloqueo neuromuscular, ya que estas condiciones favorecen la broncoaspiración.

11. Realizar, de forma programada, mediciones analíticas de parámetros relacionados con la infección (temperatura, reactantes de fase aguda) para detectar tempranamente los casos incidentes de NAVM.
12. Disminución de la estancia hospitalaria. Esta medida ha demostrado ser la más eficiente.

Entre las medidas farmacológicas, cabe destacar [7, 14-15]:

1. Profilaxis de la úlcera gástrica por estrés con sucralfato. El uso de otros fármacos, como los anti-H2, parecen favorecer la aparición de NAVM por elevar el pH gástrico. La insuficiencia respiratoria y la coagulopatía, frecuentes en los pacientes ventilados en UCI, aumentan el riesgo de sufrir úlceras gástricas, haciendo necesaria esta medida.
2. Higiene bucal y desinfección del tracto orofaríngeo con clorhexidina al 0,12 -0,2%. La desinfección, realizada como mínimo dos veces al día, se ha asociado a una disminución de la incidencia de NAVM.
3. Aplicación de la descontaminación digestiva selectiva (DDS).

Descontaminación digestiva selectiva

La descontaminación digestiva selectiva (DDS) es una estrategia preventiva de la NAVM basada en la administración combinada de antibacterianos y antifúngicos por distintas vías. La DDS pretende eliminar, con una antibioterapia selectiva, los MPP del tubo digestivo y orofaríngeo, respetando a los microorganismos anaerobios, que constituyen un factor protector o de resistencia a la colonización por MPP [17]. De este modo, con la aplicación de la DDS se disminuye la probabilidad de que un paciente intubado desarrolle una NAVM, reduciendo así la morbilidad intrahospitalaria.

La DDS engloba la administración de diferentes antibacterianos y antifúngicos, tanto no absorbibles como sistémicos. La aplicación de los antimicrobianos no absorbibles tiene lugar en dos formas: mediante una pasta o gel oral (administración oral) o por sonda nasogástrica (administración enteral). Su función es la de prevenir el estado de portador de los MPP y por tanto disminuir las neumonías endógenas [8]. Entre los antimicrobianos no absorbibles utilizados se encuentran la vancomicina, las polimixinas (polimixina E o colistina y polimixina B), los aminoglucósidos (gentamicina, neomicina, netilmicina, tobramicina) y las quinolonas (ofloxacino y norfloxacino). Entre los antifúngicos no absorbibles se encuentran la anfotericina B y la nistatina (ver Tabla 5 del material suplementario).

Los antibióticos sistémicos (por vía intravenosa) son administrados durante un corto periodo (de tres a cinco días). Estos antibióticos pretenden evitar las neumonías causadas por microorganismos patógenos que el paciente acarrea en el momento de su ingreso en

la UCI y que no son erradicados con la descontaminación no absorbible [8]. Los antibióticos intravenosos que se han utilizado son las cefalosporinas de tercera generación (cefotaxima, ceftriaxona y ceftazidima) y las quinolonas (ciprofloxacino y ofloxacino) (ver Tabla 5 del material suplementario).

Según lo anterior, la DDS puede incluir, principalmente, tres pautas de descontaminación:

1. Descontaminación oral (DO). Se lleva a cabo mediante la aplicación de una pasta o gel en la cavidad bucal durante el tiempo que dure la intubación. La DO puede ser de dos tipos: DO antibacteriana (DO AB) y DO antibacteriana y antifúngica (DO AB/AF).
2. Descontaminación enteral (DE). Consiste en la administración de antimicrobianos no absorbibles en la cavidad gástrica a través de una sonda nasogástrica durante el tiempo que dure la intubación. La DE puede ser de dos tipos: DE antibacteriana (DE AB) y DE antibacteriana y antifúngica (DE AB/AF).
3. Descontaminación sistémica (DS). La DS se efectúa mediante la administración de un solo agente antibacteriano (DS AB) por vía parenteral durante 3 (DS AB 3), 4 (DS AB 4) o 5 días (DS AB 5). En la DS no se han incluido agentes antifúngicos.

Teniendo en cuenta que estas pautas han sido utilizadas de forma individual o en diferentes combinaciones, en la literatura encontramos múltiples modelos de aplicación de la DDS, con diversos resultados. A esta situación hay que añadir la ausencia de recomendaciones sobre la pauta específica de DDS que es más conveniente utilizar [18]. Estos hechos representan una limitación muy importante para la incorporación de la DDS en la práctica clínica habitual de las unidades de críticos en España.

Con el fin de incrementar la evidencia científica sobre la eficacia de las diferentes pautas de DDS, se ha realizado este metaanálisis en el que se recopilan los diferentes tipos de DDS aplicados, evaluando su eficacia para disminuir la mortalidad intrahospitalaria y la incidencia de NAVM en pacientes intubados en unidades de críticos.

Objetivos

Ante lo expuesto, los objetivos del TFG son:

1. Describir las diferentes pautas de DDS utilizadas en los pacientes intubados en unidades de críticos.
2. Comparar la eficacia de las diferentes pautas de DDS utilizadas para disminuir la mortalidad intrahospitalaria y la incidencia de NAVM en los pacientes intubados en unidades de críticos.
3. Identificar las pautas de DDS que, en base al metaanálisis realizado, presentan una mayor eficacia para disminuir la mortalidad intrahospitalaria y la incidencia de NAVM en los pacientes intubados en unidades de críticos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se llevó a cabo un metaanálisis original siguiendo las directrices de la declaración *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) de 2020 [19]. El grado de cumplimiento de los requisitos que figuran en esta propuesta se muestra en la Tabla 3 del material suplementario.

Criterios Elegibilidad/ Exclusión

En el metaanálisis realizado, se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados y aleatorizados por conglomerados llevados a cabo con pacientes adultos que recibieron ventilación mecánica. Se estudió el efecto de la administración de cualquier tipo de tratamiento de DDS en la mortalidad y en la génesis de NAVM desarrollada entre los dos días posteriores a la intubación y los tres días siguientes a la extubación. Todos los estudios seleccionados contaban con un grupo control, que recibió placebo o las prácticas estándar del hospital en términos de higiene y tratamiento antibiótico para infecciones confirmadas. Se incluyeron artículos de investigación originales revisados por pares y se excluyeron artículos no revisados por pares, ensayos en curso no finalizados, cartas al director, revisiones sistemáticas y metaanálisis, capítulos de libro, cartas al editor y posters o comunicaciones a congresos.

Estrategia de Búsqueda

Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica entre los meses de octubre y noviembre de 2023, empleando las bases de datos electrónicas MEDLINE/PubMed y *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL). Dos investigadores (Cristina Martínez y Gabriel Alberto March) realizaron la búsqueda y recopilación de artículos de manera autónoma. Las ecuaciones de búsqueda, con las palabras clave utilizadas, se muestran en la Tabla 4 del material suplementario.

Selección de estudios

Dos investigadores (Cristina Martínez y Gabriel Alberto March), de forma independiente, seleccionaron los estudios para su inclusión examinando de forma preliminar el título y el resumen del artículo. Posteriormente, se revisó el texto completo de los estudios escogidos para identificar cuáles cumplían los criterios de elegibilidad. Las discrepancias se resolvieron por consenso con el tercer investigador (José María Eiros). Los detalles de esta fase de la investigación se muestran en la Figura 1 del material suplementario.

Evaluación de la calidad de los estudios incluidos en el metaanálisis

La evaluación de la calidad se realizó por duplicado, valorando por una parte los datos de los estudios que analizaron la mortalidad intrahospitalaria y, por otra, los de los estudios que analizaron el desarrollo de NAVM.

El examen fue llevado a cabo por dos investigadores (Cristina Martínez y Gabriel Alberto March) de forma individual, a través de los criterios *Quality Assessment of Controlled Intervention Studies*, propuestos por la *National Heart, Lung, and Blood Institute's* (NHLBI) [20]. Estos criterios comprenden 14 preguntas (ver Tabla 7 del material suplementario) relativas a los objetivos del estudio, la elegibilidad de los pacientes, el análisis de la potencia, el tiempo entre la exposición y el resultado, la definición de las medidas de exposición y de resultado, y la presencia de sesgos. En función de las respuestas obtenidas a las 14 preguntas, se catalogó la calidad de cada estudio como buena, regular o mala. Finalmente, para evaluar la calidad media del conjunto de los estudios incluidos, todas las respuestas afirmativas (número de “sí”) de cada tabla fueron sumadas y expresadas porcentualmente sobre el total de respuestas. El porcentaje resultante se juzgó en base a los mismos criterios (calidad general mala si <50% de “sí”, regular si 50-75% de “sí”, buena si >75% de “sí”).

Análisis de heterogeneidad de los estudios

Se cuantificó la heterogeneidad entre los resultados de los estudios incluidos en el metaanálisis mediante los tres parámetros estadísticos I^2 , τ^2 (τ^2) y Q de Cochran.

I^2 es el porcentaje de la variabilidad total que se debe a la heterogeneidad entre los estudios y no al azar. Valores de I^2 del 25%, 50% y 75% se consideraron de baja, moderada y alta heterogeneidad, respectivamente. τ^2 representa la varianza entre los resultados reales de los estudios incluidos en el metaanálisis. Q de Cochran evalúa si las diferencias observadas entre los resultados de los estudios son mayores de lo que se esperaría por azar.

Extracción de datos

De cada estudio incluido en el metaanálisis se extrajeron los siguientes datos (ver Tabla 5 del material suplementario): procedencia de los pacientes (UCI medicoquirúrgica, quirúrgica, neuroquirúrgica, traumatológica y de quemados), número de pacientes incluidos en el grupo que recibió DDS y en el grupo control, pautas antimicrobianas de DDS utilizadas, pauta que recibió el grupo control, la mortalidad en el grupo DDS y grupo control, y la aparición de NAVM en el grupo DDS y grupo control. Los criterios diagnósticos de NAVM utilizados en cada estudio se muestran en la Tabla 2 del material suplementario. Se consideró como NAVM la que apareció entre las 48 horas posteriores a la intubación y las 72 horas tras la extubación del paciente.

Creación y análisis de subgrupos en función de la pauta de DDS recibida

En primer lugar, se recopilaron los diferentes tratamientos de DDS utilizados en los estudios incluidos en el metaanálisis, agrupándolos para describir las distintas pautas utilizadas (objetivo 1 del TFG). Estas pautas fueron denominadas pautas de uso habitual de DDS.

Para acometer el objetivo 2 y 3 del TFG, los pacientes que recibieron la misma pauta de uso habitual de DDS y los pacientes incluidos en sus respectivos grupos control se agruparon. A continuación, se contabilizaron los pacientes que fallecieron y los que desarrollaron NAVM en

cada grupo DDS y en cada grupo control. Finalmente, los valores de mortalidad y de desarrollo de NAVM en cada grupo que recibió una pauta habitual de DDS se compararon con los valores de mortalidad y desarrollo de NAVM en su respectivo control para observar si en el grupo DDS disminuía o no de forma estadísticamente significativa la mortalidad y el desarrollo de NAVM.

A partir de las pautas habituales de DDS recibidas, se definieron las pautas generales de DDS según si la pauta de uso habitual de DDS incluía la administración de antimicrobianos por vía oral, enteral, oral y enteral, no sistémica, sistémica o cualquier tratamiento de DDS (cualquier descontaminación oral, cualquier descontaminación enteral, cualquier descontaminación oral y enteral juntas, descontaminación sistémica 3 días, descontaminación sistémica 4 días, descontaminación sistémica 5 días, sin descontaminación sistémica, con descontaminación sistémica y cualquier DDS). A continuación, los pacientes que recibieron la misma pauta de uso general de DDS y los pacientes incluidos en sus respectivos grupos control se agruparon, y se realizaron los mismos cálculos que en el apartado anterior.

Análisis estadístico

Las comparaciones de los datos de mortalidad o de desarrollo de NAVM entre los diferentes grupos de pacientes se realizaron utilizando la prueba Chi cuadrado de Pearson con el programa Epidat versión 3. Los resultados del metaanálisis se obtuvieron con el paquete *metafor* del software R versión 4.0.5.

Se recogió en tablas el número de fallecidos y de pacientes con NAVM en cada pauta de DDS, poniendo estos datos en relación con el valor p obtenido en análisis estadístico de ese grupo. El riesgo relativo (RR) de fallecer o de desarrollar NAVM con el uso de DDS, en comparación con las terapias estándar o el placebo, fue calculado para cada pauta de DDS utilizando un modelo de efectos fijos. Se calcularon y representaron los RR y sus intervalos de confianza (IC) al 95% en cada pauta general de DDS, con el objetivo de estimar la magnitud del efecto de la DDS en la prevención de la mortalidad y la NAVM. El RR fue interpretado como la proporción de pacientes que presentan el evento adverso (mortalidad o NAVM) con la pauta de DDS, en relación con los pacientes de su grupo de comparación que lo presentan.

RESULTADOS

Búsqueda y selección de estudios

De las 217 publicaciones identificadas inicialmente en las 19 búsquedas bibliográficas realizadas, aplicando los criterios de inclusión y exclusión, 26 estudios [21-46] fueron seleccionados para el análisis de mortalidad y 21 [21-29, 31-39, 41-43] para el análisis de NAVM. La Figura 1 del material suplementario detalla los motivos y el número de estudios descartados en cada fase. La Tabla 5 del material suplementario muestra los datos recopilados en cada estudio. En total, se incluyeron 23.667 participantes en el análisis de mortalidad (13.705 en el

grupo DDS y 9.962 en grupo control) y 4.145 en el análisis de NAVM (2.144 en el grupo DDS y 2.001 en el grupo control).

Evaluación de la calidad de los estudios incluidos en el metaanálisis

La evaluación del riesgo de sesgo, basada en los criterios de la NHLBI, mostró que de los 26 estudios analizados en mortalidad, 16 (el 61,5%) tenía una calidad buena, mientras que los 10 restantes (38,5%) presentaron una calidad regular. La puntuación total fue de 281 respuestas afirmativas sobre 364, con una media de calidad buena. Para los 21 estudios evaluados en el análisis de NAVM, 8 (el 38,1%) tenían una calidad buena y 13 (61,9%) una calidad regular. La puntuación total fue de 213 sobre 294, con una media de calidad regular. Ninguno de los estudios seleccionados mostró una calidad mala (ver Tablas 8 y 9 del material suplementario).

Análisis de heterogeneidad de los estudios

La Prueba Q de Cochran reveló una heterogeneidad no significativa entre los estudios de mortalidad, concluyendo que las diferencias observadas no son mayores de lo que se esperaría por azar. En los estudios de NAVM, sí se encontró una heterogeneidad significativa, probablemente debido a diferencias en las poblaciones estudiadas y en los métodos diagnósticos empleados. Los estadísticos I^2 y Tau^2 estimaron que, en los estudios de mortalidad, casi la mitad (el 43,89%) de la variabilidad entre los estudios pudo deberse a diferencias no fortuitas, mientras que en los estudios de NAVM, más de la mitad (el 58,89%) de la variabilidad se debió a diferencias no fortuitas.

Análisis de subgrupos en función de la pauta de DDS recibida

Agrupando los datos de tratamiento de DDS descritos en la Tabla 5 del material suplementario, hemos descrito 11 pautas de uso habitual de DDS:

1. Descontaminación oral antibacteriana (DO AB).
2. Descontaminación oral antibacteriana y antifúngica (DO AB/AF).
3. Descontaminación enteral antibacteriana y antifúngica (DE AB/AF).
4. Descontaminación oral antibacteriana + descontaminación enteral antibacteriana (DO AB + DE AB).
5. Descontaminación oral antibacteriana y antifúngica + descontaminación enteral antibacteriana (DO AB/AF + DE AB).
6. Descontaminación oral antibacteriana y antifúngica + descontaminación enteral antibacteriana y antifúngica (DO AB/AF + DE AB/AF).
7. Descontaminación oral antibacteriana y antifúngica + descontaminación enteral antibacteriana y antifúngica + descontaminación sistémica antibacteriana 3 días (DO AB/AF + DE AB/AF + DS AB 3).
8. Descontaminación oral antibacteriana y antifúngica + descontaminación sistémica antibacteriana 3 días (DO AB/AF + DS AB 3).

9. Descontaminación oral antibacteriana y antifúngica + descontaminación enteral antibacteriana y antifúngica + descontaminación sistémica antibacteriana 4 días (DO AB/AF + DE AB/AF + DS AB 4).
10. Descontaminación oral antibacteriana + descontaminación enteral antibacteriana + descontaminación sistémica antibacteriana 4 días (DO AB + DE AB + DS AB 4).
11. Descontaminación oral antibacteriana y antifúngica + descontaminación enteral antibacteriana y antifúngica + descontaminación sistémica antibacteriana 5 días (DO AB/AF + DE AB/AF + DS AB 5).

La DO AB se aplicó en cuatro estudios [26, 37-38, 41]. Tres de ellos [26, 37-38] emplearon una triple combinación de antibióticos, incluyendo una polimixina (polimixina E, también denominada colistina o polimixina B), un aminoglucósido (gentamicina o neomicina) y un glucopéptido (vancomicina); el grupo restante [41] utilizó una doble combinación formada por colistina y tobramicina. Tres estudios administraron los antibióticos orales cada 6 horas [37-38, 41] y el otro cada 4 horas [26]. Dos estudios aplicaron la DO AB sin ningún otro tipo de tratamiento de DDS [26, 37] uno usó la DO AB junto con la DE AB [41] y otro con la DE AB y DS AB [38].

La DO AB/AF fue utilizada en 21 estudios [21-25, 27-36, 40, 42-46] mediante la aplicación de cinco pautas diferentes:

- a. Una cuádruple terapia formada por anfotericina B, colistina, tobramicina y vancomicina en un caso [31].
- b. Una triple terapia formada por anfotericina B, una polimixina (colistina o polimixina B) y un aminoglucósido (gentamicina, tobramicina o netilmicina) en 15 estudios [21-23, 25, 28-30, 33-36, 40, 42-44].
- c. Una triple terapia formada por nistatina, una polimixina (colistina o polimixina B) y un aminoglucósido (gentamicina o tobramicina) en cuatro estudios [27, 32, 45-46].
- d. Una doble terapia formada por anfotericina B y colistina en un caso [24].
- e. Una doble terapia formada por anfotericina B y ofloxacino en un estudio [35].

En tres ocasiones [23, 44-45], se configuró un grupo con DO AB/AF exclusiva, sin otra pauta de DDS. 20 estudios aplicaron la DOS AB/AF junto con otros tipos de DDS: con DE AB/AF y DS AB en 13 casos [22, 24-25, 27, 29-30, 35-36, 40, 42-44, 46], con DE AB/AF en cinco casos [28, 31-33, 45], con DE AB en un caso [21] y con DS AB en un estudio [34]. La frecuencia de administración de la DO AB/AF fue cada 6 horas en todos los casos [21-24, 27-36, 40, 42-46] excepto en uno, en el que se administró cada 4 horas [25].

La DE AB fue aplicada en tres estudios [21, 38, 41] siempre en combinación con otras pautas de DDS: con DO AB en un caso [41], con DO AB/AF en otro [21] y con DO AB y DS AB en el restante [38]. Dos estudios administraron como pauta para la DE AB una doble combinación de fármacos formada por una polimixina (colistina o polimixina B) y un aminoglucósido (tobramicina

o gentamicina) [21, 41]. El tercer estudio empleó una triple combinación formada por polimixina B, gentamicina y vancomicina [38].

En todos los casos, la DE AB se administró cada 6 horas [21, 38, 41].

La DE AB/AF se utilizó en 19 estudios [22, 24-25, 27-33, 35-36, 39-40, 42-46] con cuatro pautas diferentes:

- a. Una triple terapia formada por anfotericina B, una polimixina (polimixina E=colistina o polimixina B) y un aminoglucósido (gentamicina o tobramicina) en 14 ocasiones [22, 25, 28-31, 33, 35-36, 39-40, 42-44].
- b. Una triple terapia formada por nistatina, una polimixina (colistina o polimixina B) y un aminoglucósido (gentamicina o tobramicina) en cuatro estudios [27, 32, 45-46].
- c. Una triple terapia formada por anfotericina B, colistina y norfloxacinó en un caso [24].
- d. Una doble terapia formada por anfotericina B y ofloxacinó en un estudio [35].

Únicamente un estudio aplicó la DE AB/AF sin ninguna otra modalidad de DDS [39]. En los demás estudios, la DE AB/AF se empleó junto con la DO AB/AF y DS AB en 12 casos [22, 24-25, 27, 29-30, 35-36, 40, 42-44] y con la DO AB/AF en seis estudios [28, 31-33, 45-46]. La DE AB/AF fue administrada cada 6 horas en todos los casos [22, 24-25, 27-33, 35-36, 40, 42-46], excepto en el que se administró la DE AB/AF sin ningún otro tipo de tratamiento de DDS [39], que optó por la infusión continua.

La DS AB fue utilizada en 15 estudios, siempre en combinación con otras pautas de DDS: con DO AB/AF y DE AB/AF en 13 ocasiones [22, 24-25, 27, 29-30, 35-36, 40, 42-46], con DO AB/AF en un caso [34] y con DO AB y DE AB en un caso [38]. La terapia intravenosa aplicada para la DS AB incluyó en todos los casos un solo antibiótico:

- a. Las cefalosporinas de tercera generación se utilizaron en 15 estudios: cefotaxima en 12 [22, 24-25, 27, 29, 34-35, 40, 42-44, 46], ceftriaxona en dos [36, 46] y ceftazidima en uno [30].
- b. Las quinolonas se utilizaron en tres estudios, ciprofloxacino en dos [38, 46] y ofloxacinó en uno [35].

Los antibióticos intravenosos se administraron en disolución con suero salino fisiológico, bien en perfusión continua [22, 25, 29-30, 36, 46] o en bolos con una frecuencia variable: cada seis [40, 43-44], ocho [24, 27, 34, 42] doce [38] o veinticuatro horas [35].

La administración se extendió durante tres días en cinco estudios [24, 27, 30, 34, 36], durante cuatro días en ocho estudios [25, 29, 38, 40, 42-44, 46] y durante cinco días en dos estudios [22, 35].

Análisis estadístico

La Tabla 10 y la Tabla 11 del material suplementario muestran, respectivamente, los resultados de las 11 pautas de uso habitual y de las 9 pautas generales de DDS para disminuir los eventos adversos en pacientes críticos. Las tablas recogen las frecuencias absolutas y porcentuales del

evento adverso sobre el total de pacientes en ese grupo, y también el p valor (nivel de significación estadística) asociado a las pruebas Chi cuadrado sobre dichos datos.

Sobre los datos de estas tablas, en el análisis de mortalidad, se obtuvo un RR de 0,930 (IC 95%: 0,880 –0,982) para las DDS de cuatro días de descontaminación sistémica y un RR de 0,922 (IC 95%: 0,875 –0,973) con cualquier descontaminación sistémica. En los demás grupos de DDS analizados para mortalidad, los valores p fueron mayores de 0.05 y el intervalo de confianza incluyó el valor 1. Todos los riesgos relativos de mortalidad con cada pauta general de DDS se recogen en la Tabla 12 del material suplementario.

Los RR de NAVM calculados para las diferentes pautas de DDS mostraron siempre intervalos de confianza al 95% cuyo límite superior estuvo por debajo del valor 1. El RR para la DDS con cuatro días de descontaminación sistémica fue de 0,450 (IC 95%: 0,365 -0,555). Los valores p fueron menores de 0.025 en todos los casos. Todos los RR de NAVM con cada pauta general de DDS se recogen en la Tabla 13 del material suplementario.

Los RR e intervalos de confianza obtenidos para cada una de las pautas generales se representaron gráficamente en forma de diagramas de bosque (Figuras 2 y 3 del material suplementario).

DISCUSIÓN

En este metaanálisis, que evaluó los efectos de diferentes pautas de DDS sobre la mortalidad y la incidencia de NAVM, nuestros resultados revelaron que la DDS con cuatro días de descontaminación sistémica reduce significativamente la mortalidad y que cualquier DDS que incluya descontaminación sistémica obtiene un efecto similar. Para la NAVM, todas las pautas generales se asociaron a una reducción estadísticamente significativa de la infección.

La reducción en la mortalidad y en la incidencia de NAVM observada con DDS fortalece la legitimidad de la hipótesis de que eliminar los MPP gastrointestinales reduce las complicaciones en los pacientes críticos. Asimismo, los hallazgos en favor de la DDS como estrategia preventiva de las infecciones relacionadas con la intubación son congruentes con la evidencia disponible hasta el momento. La obtención reiterada de estas conclusiones en diferentes países, estudios y unidades médicas refuerza la utilidad de esta intervención en la práctica clínica.

Evaluación de la calidad de los estudios incluidos en el metaanálisis

La calidad media obtenida por los estudios de mortalidad fue buena. Para los estudios de NAVM, la calidad media fue regular. Esto sugiere que las conclusiones obtenidas sobre mortalidad son muy confiables, mientras que los estudios de NAVM presentan una variabilidad moderada, que obliga a interpretar con cautela los datos extraídos a partir de ellos. La implementación de

criterios diagnósticos homogéneos para la neumonía en futuros estudios mejoraría la comparabilidad de la información.

Análisis de heterogeneidad de los estudios

La aplicación de metaregresiones a la muestra fue planteada, pero no se llegó a ejecutar para este trabajo debido a limitaciones de tiempo y recursos. Los resultados del análisis para los estudios de NAVM, que calificaban la heterogeneidad entre ellos como moderada, sugieren que deben considerarse factores adicionales (limitaciones metodológicas, distintos criterios diagnósticos) como posible origen de esas diferencias.

Análisis de subgrupos en función de la pauta de DDS recibida

Como pone de manifiesto el apartado homónimo en el bloque Resultados, una amplia variedad de pautas antibióticas son consideradas descontaminación digestiva selectiva. Analizar todo el conjunto de propuestas nos ha permitido observar qué beneficio representa cada elemento de la DDS (las vías de administración, los agentes farmacológicos, la duración de la descontaminación sistémica) e identificar la pauta o pautas más eficaces.

Un factor explicativo de los resultados que hemos obtenido es que las variantes terapéuticas con cuatro días de descontaminación sistémica, asociadas a una reducción del riesgo de muerte, fueron estudiadas en investigaciones más recientes, a diferencia de las otras pautas con terapias intravenosas (de tres o de cinco días), que aparecen en publicaciones antiguas, algunas menos rigurosas según los criterios de la NHLBI.

Análisis estadístico

Se puso en relación el p valor obtenido (grado de significación estadística) con el RR (magnitud y sentido de la asociación) para cada pauta general de DDS. Un RR menor de 1 se interpretó como la potencial reducción en el número de veces que los pacientes presentarían el evento adverso, si recibieran esa pauta de DDS. Todas las pautas generales de DDS mostraron una reducción del riesgo de desarrollo de NAVM, mientras que el efecto sobre la mortalidad sólo alcanzó la significación estadística en dos casos.

Implicaciones prácticas del estudio

Como medida profiláctica de la NAVM, la DDS ofrece beneficios sin cambiar significativamente los procedimientos habituales de las unidades de cuidados intensivos. Considerando el generoso uso de antibióticos sistémicos en UCI, administrar agentes intravenosos durante los primeros cuatro días de hospitalización no representa una carga adicional muy importante, y puede reducir significativamente la incidencia de NAVM. La reducción en la mortalidad observada con DDS es más modesta, pero muy probablemente verdadera.

Otras líneas de investigación

Se recomienda que futuros grupos investigadores busquen homogeneizar los criterios diagnósticos de la NAVM, para así mejorar la calidad de la evidencia al respecto. Investigaciones adicionales también deberían estudiar el impacto de la DDS en unidades de cuidados intensivos donde la prevalencia de cepas multirresistentes a antibióticos es alta.

CONCLUSIONES

La descontaminación digestiva selectiva emerge como una estrategia eficaz en la prevención de eventos adversos (mortalidad y NAVM) en pacientes intubados. Los resultados de nuestro estudio indican que las pautas de DDS que incluyen cuatro días de descontaminación sistémica reducen significativamente el riesgo de muerte en enfermos críticos. Cualquier tipo de terapia de DDS reduce el riesgo de aparición de NAVM, con especial mención a aquellas que incluyen descontaminación sistémica. La heterogeneidad entre los estudios analizados, además de la necesidad de homogeneizar los criterios diagnósticos de neumonía asociada a ventilación mecánica, subraya la importancia de futuras investigaciones para confirmar estos hallazgos y explorar aún más el impacto de la DDS en diferentes entornos clínicos.

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, quiero agradecer al Dr. Jose María Eiros su ayuda para encontrar un Trabajo de Fin de Grado a la altura de mis expectativas e inquietudes académicas. La humildad y respeto con que me ha guiado son para mí un ejemplo de cómo debe comportarse un buen médico.

Gracias a Dña. Susana Villar Barba, cuya intervención desde biblioteca ha sido de invaluable ayuda.

Reconocimientos también a la Dra. Marifé Moreno, la estadística a cargo de los análisis numéricos de este estudio, por saber entender lo que pedíamos cuando ni siquiera nosotros estábamos seguros del todo, por su disposición a resolver nuestras dudas y por su gran esfuerzo para sacar adelante este proyecto.

Gracias a mi familia, por brindarme ese apoyo sin el cual no se puede salir intacto de un Grado en Medicina. Gracias en especial a mi hermano pequeño, que fue siempre el hijo listo, y cuyo extraordinario TFG me ha inspirado a esforzarme más en el mío cada día.

Por último y más importante, gracias al Doctor Gabriel March, por estar siempre disponible para escuchar mis avances, por las incontables horas de reunión, por fomentar mi autonomía y capacidad de síntesis y por proponerme este proyecto. Trabajar juntos ha sido todo un honor.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sociedad Española de Medicina Intensiva Crítica y Unidades Coronarias (semicyuc), Grupo de trabajo de Enfermedades infecciosas y Sepsis. Estudio nacional de vigilancia de infección nosocomial en servicios de medicina intensiva. Informe 2023 [Internet] 2013 [cited 2024 Apr 5] Available from: <https://hws.vhebron.net/envin-helics/Help/Informe%20ENVIN-UCI%202023.pdf>
2. Miller F. Neumonía asociada al ventilador. World Federation of Societies of Anesthesiologists (WFSA). Tutorial 382 [Internet]. 2018 [cited 2024 Apr 5]; Available from: https://resources.wfsahq.org/wp-content/uploads/382_spanish.pdf
3. Heyland DK, Cook DJ, Griffith L, Keenan SP, Brun-Buisson C. The Attributable Morbidity and Mortality of Ventilator-Associated Pneumonia in the Critically Ill Patient. Am J Respir Crit Care Med [Internet] 1999 [cited 2024 Jan 20];159:1249-56. Available from: https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/ajrccm.159.4.9807050?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr_pub%20%20pubmed
4. Diaz E, Lorente L, Valles J, Rello J. Neumonía asociada a la ventilación mecánica. Medicina Intensiva [Internet] 2010 [cited 2024 Jan 20];34:318-24. Available from: https://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S0210-56912010000500005&script=sci_abstract
5. Johanson Waldemar G., Pierce Alan K., Sanford Jay P. Changing Pharyngeal Bacterial Flora of Hospitalized Patients. New England Journal of Medicine [Internet] 1969 [cited 2024 Feb 8];281:1137-40. Available from: <https://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM196911202812101>
6. Schultz MJ, de Jonge E, Kesecioglu J. Selective decontamination of the digestive tract reduces mortality in critically ill patients. Crit Care [Internet] 2003 [cited 2024 Feb 8];7:107-10. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC270619/>
7. Cavalcanti AB, Lisboa T, Gales AC. Is Selective Digestive Decontamination Useful for Critically Ill Patients? Shock [Internet] 2017 [cited 2024 Jan 20];47:52. Available from: https://journals.lww.com/shockjournal/fulltext/2017/01001/is_selective_digestive_decontamination_useful_for.11.aspx
8. Parra Moreno ML, Arias Rivera S, Cal López MA de la, Frutos-Vivar F, Cerdá Cerdá E, García-Hierro P, et al. Descontaminación selectiva del tubo digestivo: efecto sobre la incidencia de la infección nosocomial y de los microorganismos multirresistentes en enfermos ingresados en unidades de cuidados intensivos. Medicina clínica [Internet] 2002 [cited 2024 Jan 20];118:361-4. Available from: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=9288771>
9. Rello J, Ollendorf DA, Oster G, Vera-Llonch M, Bellm L, Redman R, et al. Epidemiology and outcomes of ventilator-associated pneumonia in a large US database. Chest [Internet] 2002 [cited 2024 Jan 20];122:2115-21. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0012369215508349?via%3Dihub>
10. Labeau SO, Van de Vyver K, Brusselaers N, Vogelaers D, Blot SI. Prevention of ventilator-associated pneumonia with oral antiseptics: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis [Internet] 2011 [cited 2024 Jan 20];11:845-54. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S147330991170127X?via%3Dihub>
11. Álvarez Lerma F, Sánchez García M, Lorente L, Gordo F, Anón JM, Álvarez J et al. Guidelines for the prevention of ventilator-associated pneumonia and their implementation. The Spanish “Zero-VAP”

- bundle. *Med Intensiva*. 2014 May;38(4):226-36
12. Barrera Moreno C, Fernández Martín MP, Rodríguez Ramírez I, Giménez Mora R, Rodríguez Ramírez L, Rodríguez Fernández M. Actuación de enfermería en prevención de neumonía asociada a ventilación mecánica. *Enfermería Ciudad Real* [internet]. 2022 Jun [Consultado 5 de abril de 2024]. Available from: <https://enfermeriadeciudadreal.es/actuacion-de-enfermeria-en-prevencion-de-neumonia-asociada-a-ventilacion-mecanica/>
 13. Arias-Rivera S, Jam-Gatell R, Nuvials-Casals X, Vázquez-Calatayud M. Actualización de las recomendaciones del proyecto Neumonía Zero. *Enferm Intensiva* [Internet] 2022 [cited 2023 Nov 20];33:S17-30. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9326456/>
 14. Guardiola JJ, Sarmiento X, Rello J. Neumonía asociada a ventilación mecánica: riesgos, problemas y nuevos conceptos. *Medicina Intensiva* [Internet] 2001 [cited 2024 Jan 20];25:113-23. Available from: <https://www.medintensiva.org/es-neumonia-asociada-ventilacion-mecanica-riesgos-articulo-13013567>
 - Heyland DK. Nutritional support in the critically ill patients. A critical review of the evidence. *Crit Care Clin* [Internet] 1998 [cited 2024 Jan 20];14:423-40. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0749070405700099?via%3Dihub>
 15. Tryba M. Sucralfate versus antacids or H2-antagonists for stress ulcer prophylaxis: a meta-analysis on efficacy and pneumonia rate. *Crit Care Med* [Internet] 1991 [cited 2024 Jan 20];19:942-9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1675976/>
 16. Miquel Roig C, Picó-Segura P, Huertas Linero C, Pastor Martínez M. Cuidados de enfermería en la prevención de la neumonía asociada a ventilación mecánica: Revisión sistemática. *Enfermería clínica* [Internet] 2006 [cited 2024 Feb 9];16:244-52. Available from: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=2107766>
 17. Waaij DV der, Vries JMB de, Wees JECL van der. Colonization resistance of the digestive tract in conventional and antibiotic-treated mice. *Epidemiology & Infection* [Internet] 1971 [cited 2024 Feb 9];69:405-11. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2130899/>
 18. Cuthbertson BH, Francis J, Campbell MK, MacIntyre L, Seppelt I, Grimshaw J, et al. A study of the perceived risks, benefits and barriers to the use of SDD in adult critical care units (the SuDDICU study). *Trials* [Internet] 2010 [cited 2024 Feb 9];11:117. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3017022/>.
 19. PRISMA 2020 statement [Internet]. PRISMA statement [cited 2024 Mar 4]; Available from: <https://www.prisma-statement.org/prisma-2020-statement>
 20. Study Quality Assessment Tools | NHLBI, NIH [Internet]. [cited 2024 Mar 4]; Available from: <https://www.nlm.nih.gov/health-topics/study-quality-assessment-tools>
 21. 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.
 22. Kerver AJ, Rommes JH, Mevissen-Verhage EA, 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 Nov;16:1087-93.
 23. 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 Nov;18:1239-42.

24. 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 Sep;100:783-91.
25. 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 Aug;110:303-9; discussion 309-310.
26. 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* [Internet] 1991 [cited 2024 Jan 20];265:2704-10. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/386022>
27. Cockerill FR, 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* [Internet] 1992 [cited 2024 Feb 8];117:545-53. Available from: https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/0003-4819-117-7-545?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed
28. 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* [Internet] 1992 [cited 2024 Feb 8];326:594-9. Available from: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJM199202273260903?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20www.ncbi.nlm.nih.gov
29. Rocha LA, Martín 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* [Internet] 1992 [cited 2024 Jan 20];18:398-404.
30. 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* [Internet] 1992 [cited 2024 Jan 20];30:73-87. Available from: <https://academic.oup.com/jac/article-abstract/30/1/73/684673?redirectedFrom=fulltext&login=true>
31. 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 Oct;21:1466-73.
32. 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* [Internet] 1995 [cited 2024 Jan 20];20:861-7. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article-abstract/20/4/861/398773?redirectedFrom=fulltext&login=true>
33. Quinio B, Albanèse 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* [Internet] 1996 [cited 2024 Jan 20];109:765-72. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0012369215458672?via%3Dihub>
34. 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* [Internet] 1997 [cited 2024 Jan 20];23:187-95. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s001340050314>

35. 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* [Internet] 1997 [cited 2024 Feb 8];25:63-71. Available from: https://journals.lww.com/ccmjournal/abstract/1997/01000/randomized,_controlled_trial_of_selective_14.aspx
36. Sánchez García M, Cambroner Galache JA, López Díaz J, Cerdá Cerdá E, Rubio Blasco J, Gómez Aguinaga MA, et al. Effectiveness and cost of selective decontamination of the digestive tract in critically ill intubated patients. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet] 1998 [cited 2024 Feb 8];158:908-16. Available from: https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/ajrccm.158.3.9712079?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed
37. 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* [Internet] 2001 [cited 2024 Jan 20];164:382-8. Available from: https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/ajrccm.164.3.2005003?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed
38. 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* [Internet] 2002 [cited 2024 Jan 20];166:1029-37. Available from: https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/rccm.2105141?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed
39. 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* [Internet] 2002 [cited 2024 Jan 20];28:432-7. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00134-002-1238-1>
40. de Jonge E, Schultz MJ, Spanjaard L, Bossuyt PMM, Vroom MB, Dankert J, et al. Effects of selective decontamination of digestive tract on mortality and acquisition of resistant bacteria in intensive care: a randomised controlled trial. *Lancet* [Internet] 2003 [cited 2024 Jan 20];362:1011-6. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673603144091?via%3Dihub>
41. Camus C, Bellissant E, Sebille V, Perrotin D, Garo B, Legras A, et al. Prevention of acquired infections in intubated patients with the combination of two decontamination regimens. *Crit Care Med* [Internet] 2005 [cited 2024 Feb 8];33:307-14. Available from: https://journals.lww.com/ccmjournal/abstract/2005/02000/prevention_of_acquired_infections_in_intubated.4.aspx
42. de La Cal MA, Cerdá 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* [Internet] 2005 [cited 2024 Jan 20];241:424-30. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1356980/>
43. Stoutenbeek CP, van Saene HKF, Little RA, Whitehead A, Working Group on Selective Decontamination of the Digestive Tract. The effect of selective decontamination of the digestive tract

- on mortality in multiple trauma patients: a multicenter randomized controlled trial. *Intensive Care Med* [Internet] 2007 [cited 2024 Jan 20];33:261-70. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00134-006-0455-4>
44. de Smet AMGA, Kluytmans J a. JW, Cooper BS, Mascini EM, Benus RFJ, van der Werf TS, et al. Decontamination of the digestive tract and oropharynx in ICU patients. *N Engl J Med* [Internet] 2009 [cited 2024 Jan 20];360:20-31. Available from: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa0800394?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20www.ncbi.nlm.nih.gov
45. Wittekamp BH, Plantinga NL, Cooper BS, Lopez-Contreras J, Coll P, Mancebo J, et al. Decontamination Strategies and Bloodstream Infections With Antibiotic-Resistant Microorganisms in Ventilated Patients: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* [Internet] 2018 [cited 2024 Jan 20];320:2087-98. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2709677>
46. SuDDICU Investigators for the Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group, Myburgh JA, Seppelt IM, Goodman F, Billot L, Correa M, et al. Effect of Selective Decontamination of the Digestive Tract on Hospital Mortality in Critically Ill Patients Receiving Mechanical Ventilation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* [Internet] 2022 [cited 2024 Jan 20];328:1911-21. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2798011>

MATERIAL SUPLEMENTARIO

Figuras

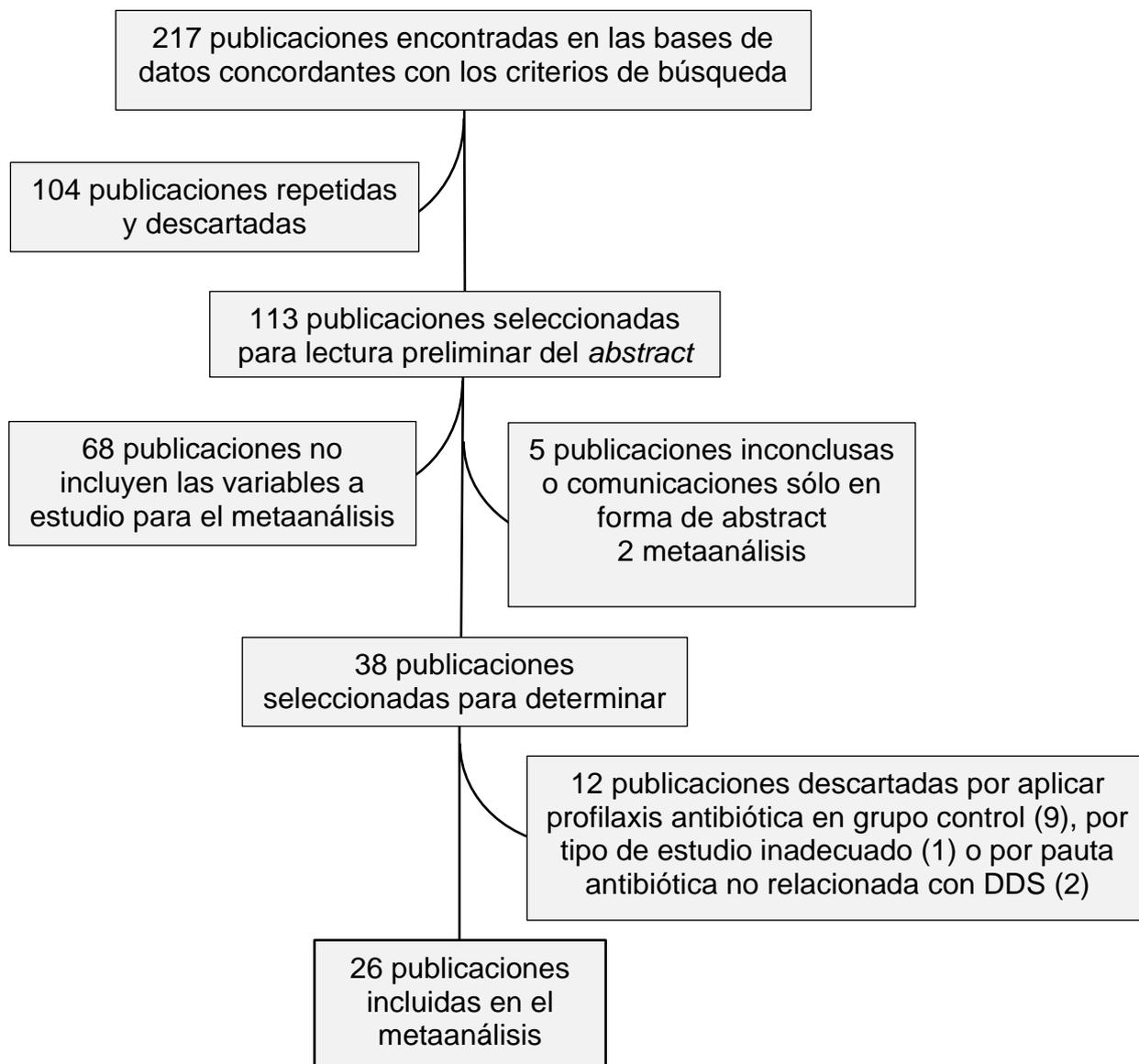


Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de selección de artículos para llevar a cabo el metaanálisis.

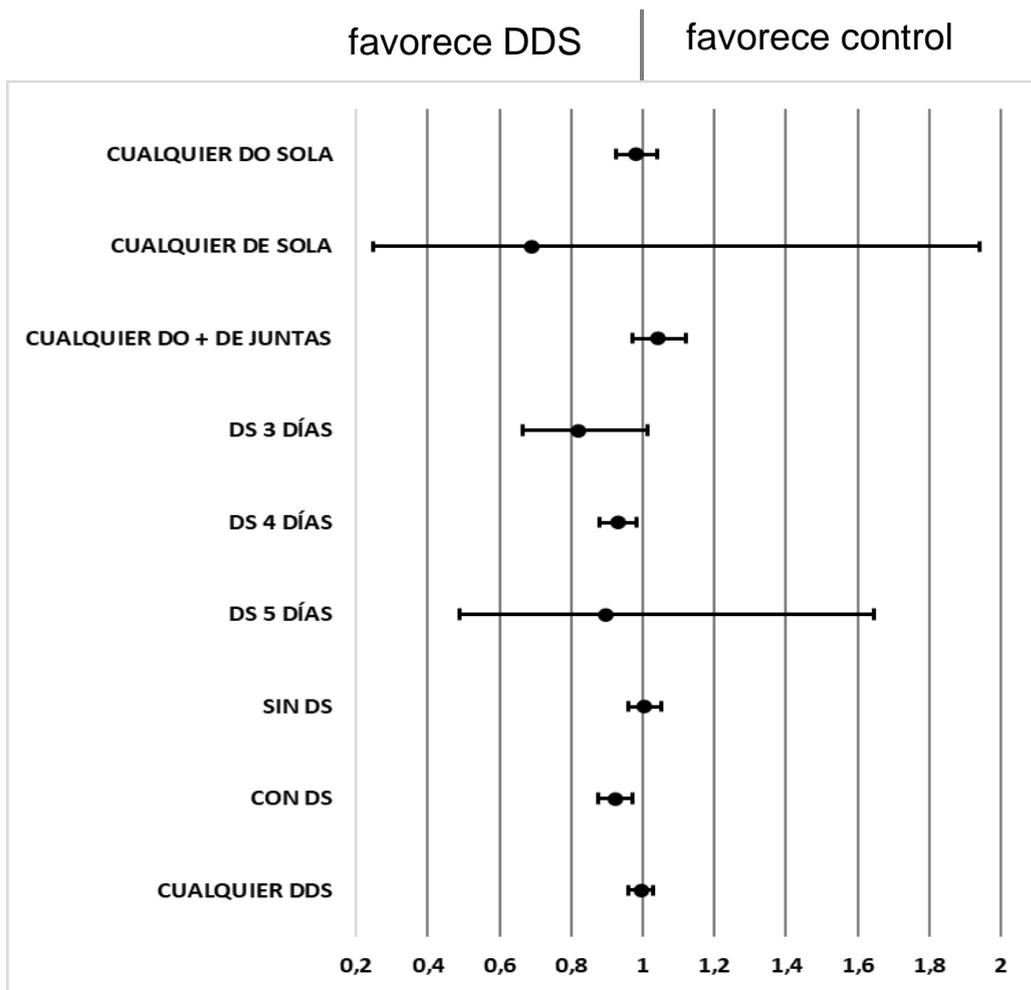


Figura 2. Diagrama de bosque que representa los riesgos relativos de mortalidad para cada una de las 9 pautas generales de DDS. El punto representa el valor de RR, los bigotes abarcan el intervalo de confianza al 95%.

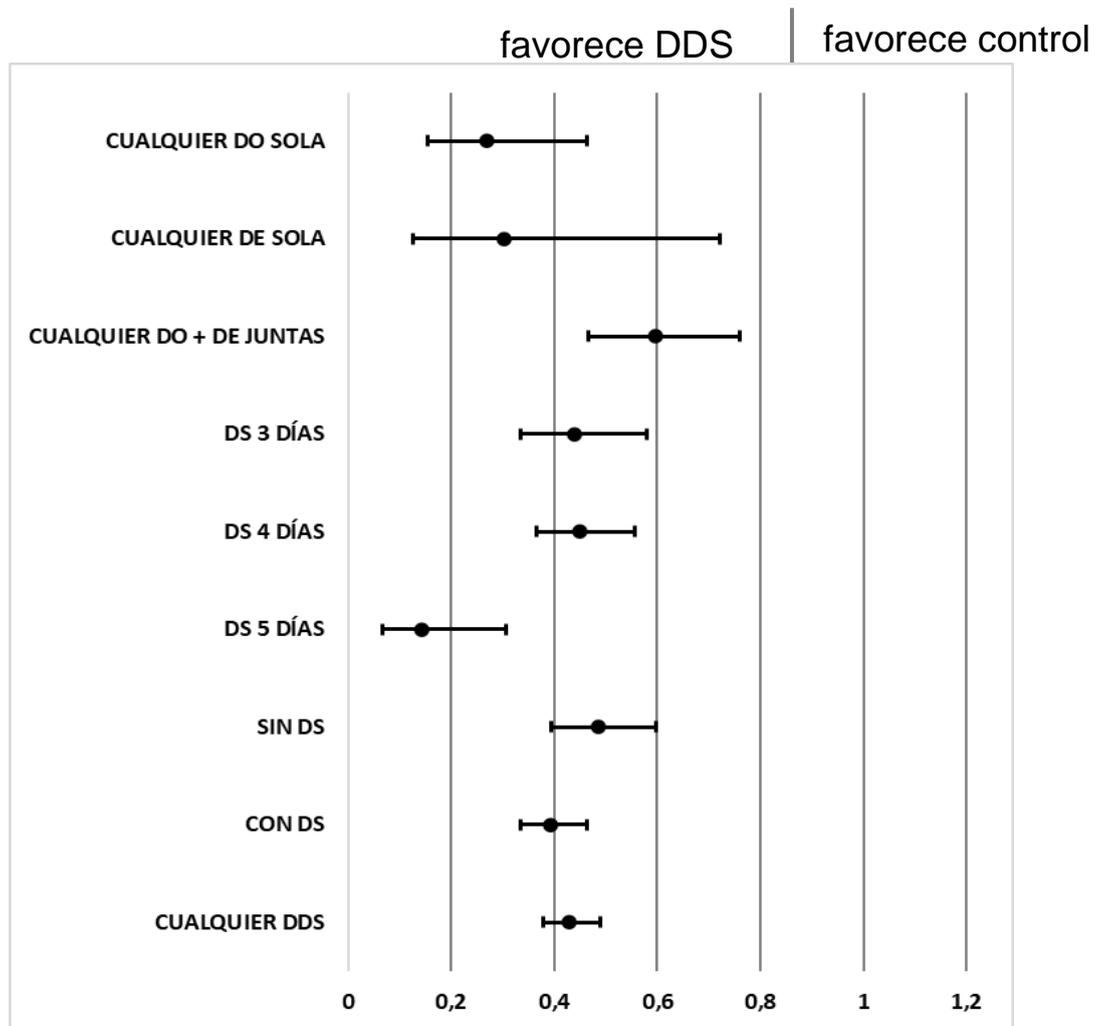


Figura 3. Diagrama de bosque que representa los riesgos relativos de NAVM para cada una de las 9 pautas generales de DDS. El punto representa el valor de RR, los bigotes abarcan el intervalo de confianza al 95%.

Tablas

Tabla 1. Agentes más frecuentemente implicados en la producción de NAVM en función del tiempo transcurrido desde el inicio de la intubación del paciente.

| < 96 horas | >96 horas |
|---|--|
| Bacilos gramnegativos | Bacilos gramnegativos |
| <i>Escherichia coli</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> y <i>Serratia marcescens</i> | <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> , <i>Klebsiella spp.</i> y <i>Acinetobacter spp.</i> |
| Cocos grampositivos | Cocos grampositivos |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> y <i>Staphylococcus aureus</i> sensible a la metilicina | <i>S. aureus</i> resistente a la metilicina |
| | Hongos |
| | <i>Candida spp.</i> y <i>Aspergillus</i> |

Tabla 2. Criterios diagnósticos de NAVM utilizados en los estudios incluidos en el metaanálisis.

| Primer autor, año de publicación (referencia) | Criterios diagnósticos de neumonía | Necesidad de prueba de imagen para establecer el diagnóstico | Fiebre (≥ 38) | Leucocitos (≥ 10.000) | Leucopenia (≤ 4.000) | Secreciones | Disminución PaO ₂ /FiO ₂ o SaO ₂ |
|---|--|--|----------------------|------------------------------|-----------------------------|--|--|
| Unertl, 1987 | Neumonía: infiltrado definido persistente en radiografía de tórax y aumento del esputo purulento traqueobronquial con al menos 30K granulocitos, y dos de las siguientes: fiebre >38.5 , leucocitosis $>12K$ o $<4K$, disminución de la PaO ₂ /FiO ₂ con necesidad de aumentar FiO ₂ al menos un 0.15 para corregir la hipoxemia. | Sí | 38.5 | 12K | 4K | Presencia de $>30K$ granulocitos en muestra de esputo, esputo purulento. | Disminución PaO ₂ /FiO ₂ o necesidad de aumentar la FiO ₂ >0.15 |
| Kerver, 1988 | Criterios basales de infección: fiebre $>38.5^{\circ}C$, leucocitosis $>10K$ o $<4K$, con al menos 3% de granulocitos maduros. Neumonía si: evidencia clínica y radiológica de infección respiratoria. | Sí | 38.5 | 10K | 4K | - | Criterios de hipO ₂ |
| Rodríguez-Roldán, 1990 | Traqueobronquitis purulenta: 1 criterio clínico (fiebre $>38^{\circ}C$, leucocitosis $>15K$, disminución PaO ₂ /FiO ₂) + 1 criterio bacteriológico (cultivo de aspirado con $>10K$ UFC/ml). Neumonía: 1 criterio clínico + 1 criterio bacteriológico + <u>1 criterio radiológico</u> (radiografía de tórax con infiltrados nuevos). | Sí | 38 | 15K | - | >10 UFC/ml en cultivo aspirado | Disminución PaO ₂ /FiO ₂ |
| Aerdt, 1991 | LRTI: Cultivo positivo del aspirado y tinción gram con evidencia de polimorfonucleares y dos de las siguientes: aspirado traqueal de aspecto purulento, leucocitosis periférica >12000 por mm ³ , fiebre $>38^{\circ}C$ Neumonía: los criterios de arriba + infiltrado en radiografía de tórax (roentgenografía). | Sí | 38 | 12K | - | PMN en tinción gram | - |
| Blair, 1991 | Criterios basales de cualquier infección: fiebre $>38^{\circ}C$, leucocitosis (>12000 leucos por mm ³) o leucopenia (si <4000) + criterios de afectación del sistema respiratorio: infiltrado nuevo en roentgenografía, esputo purulento. | Sí | 38 | 12K | 4K | Presencia secreciones purulentas. | |
| Pugin, 1991 | NAVM: CISP* >6 mantenido un mínimo de 3 días. *= mide Temperatura $>38.5^{\circ}C$, leucocitos $<4K$ o $>11K$, secreciones traqueales, PaO ₂ /FiO ₂ , roentgenografía con infiltrado y cultivo patológico de bacterias. | Sí | 38.5 | 11K | 4K | Presencia de secreciones | Disminución PaO ₂ /FiO ₂ |
| Cockerill, 1992 | Neumonía: evidencia de infección pulmonar, infiltrado pulmonar compatible con neumonía en radiografía de tórax, secreción purulenta, cultivo positivo de líquido pleural, fiebre, leucocitosis. | Sí | | - | - | Cultivo de esputo positivo | - |
| Gastinne, 1992 | Necesarios los 3 criterios: $>38.5^{\circ}C$, leucocitosis periférica $> 10000/mm^3$ e infiltrado pulmonar persistente en radiografía de tórax torácica. | Sí | 38.5 | 10K | - | - | - |

| | | | | | | | |
|----------------------|---|----|------|-----|----|--|---|
| Rocha, 1992 | Infección de tracto respiratorio bajo: infiltrado nuevo en radiografía de tórax, fiebre o hipotermia, leucocitosis o leucopenia, signos clínicos o caída de la PaO1/FiO2. | Sí | | | | - | Disminución PaO2/FiO2 |
| Korinek, 1993 | "Infección broncopulmonar": fiebre>38.5°C, leucocitosis >12K, esputo purulento, infiltrado persistente en radiografía de tórax, cultivo con >10K bichos en muestra de catéter telescópado. | Sí | 38.5 | 12K | - | >10K gérmenes en muestra telescópada | - |
| Wiener, 1995 | Neumonía: presencia de lo siguiente: infiltrados nuevos o crecientes en radiografía de tórax, fiebre > 38.5°C y/o leucocitosis >12K y cultivo positivo de al menos 10K bacterias en muestras de secreciones recogidas con catéter telescópado. | Sí | 38.5 | 12K | - | Cultivo positivo, >10K gérmenes en muestras telescópadas | - |
| Quinio, 1996 | Neumonía nosocomial: todos los siguientes secreción traqueal purulenta, fiebre>38.5°C, leucocitosis >10K, infiltrado nuevo y persistente en radiografía de tórax. | Sí | 38.5 | 10K | - | Presencia de secreciones traqueales purulentas | - |
| Abele-Horn, 1997 | Nuevo infiltrado en radiografía de tórax + aumento secreción traqueobronquial con granulocitos 3×10^4 y dos de los siguientes: >38.5°C, >12000 leucos por mm3 o <4000 y disminución de la SaO2. | Sí | 38.5 | 12K | 4K | 30K granulocitos | Disminución SaO2 |
| Verwaest, 1997 | Neumonía: todos los siguientes: aspirado traqueal purulento, cultivo positivo de cepas potencialmente patógenas en esputo, fiebre >38.5°C, leucocitosis >10K e infiltrado pulmonar en radiografía de tórax. | Sí | 38.5 | 10K | - | Esputo purulento y cultivo positivo | - |
| Sánchez García, 1998 | Neumonía: nuevo infiltrado persistente en radiografía de tórax y 3 de estos 4: fiebre >38°C, leucocitosis >12K o leucopenia <3K, aspirado traqueal purulento, cultivo de cepas potencialmente patógenas en muestras de exudado respiratorio. Consideramos la Early Onset Pneumonia (EOP) como NAVM ya que EOP APARECE >48h a <120h del inicio de la Ventilación Mecánica y VAP >120h (según los criterios que hemos establecido de NAVM, se cuenta a partir de las 48h). | Sí | 38 | 12K | 3K | Cultivo de aspirado positivo, esputo purulento. | - |
| Bergmans, 2001 | Sospecha de NAVM cuando: infiltrado persistente en radiografía de tórax y al menos 4 de estos: temperatura >38°C o <35.5°C, leucocitosis >10000/mm3 o leucopenia <3000/mm3, >10 leucos/campo de gran aumento del aspirado traqueal. Confirmación cuando: muestra de lavado bronquialveolar o con cepillo, o cultivo, mostraban gérmenes en concentraciones significativas. | Sí | 38 | 10K | 3K | >10 leucocitos/ CGA* PARA LA CONFIRMACIÓN ES NECESARIO CULTIVO + | - |
| Krueger, 2002 | "Traqueobronquitis": >15 granulocitos por campo de gran aumento y una de las siguientes: fiebre >38.5°C, leucocitosis >12K, leucopenia <4K o >10% neutrófilos. Neumonía si Traqueobronquitis + radiografía de tórax con infiltrado progresivo, consolidación, cavitación, necesidad de aumentar la FiO2 >0.15 para mantener PaO2. | Sí | 38.5 | 12K | 4K | >15 granulocitos /CGA* | Disminución PaO2/FiO2 o necesidad de aumentar la FiO2 >0.15 |

| | | | | | | | |
|--|---|----|------|-----|----|----------------------------|---|
| Pneumatikos, 2002 | Sospecha de NAVM: infiltrados pulmonares en radiografía de tórax persistentes y 2 de 3 de los siguientes: fiebre>38.5°C, leucocitosis>12K o leucopenia <4K y secreción traqueal purulenta. Diagnóstico NAVM: lo anterior y cultivo cuantitativo positivo. | Sí | 38.5 | 12K | 4K | Cultivo de esputo positivo | - |
| Camus, 2005 | Sospecha de NAVM cuando: infiltrado persistente en radiografía de tórax y al menos 4 de estos: temperatura >38°C o <35.5°C, leucocitosis >10000/mm ³ o leucopenia <3000/mm ³ , >10 leucos/campo de gran aumento del aspirado traqueal. Confirmación cuando: muestra de lavado bronquialveolar o con cepillo, o cultivo, mostraban gérmenes en concentraciones significativas. | Sí | 38 | 10K | 3K | >10 leucocitos/ CGA* | - |
| de La Cal, 2005 | Infiltrado pulmonar nuevo o progresivo de más de 48h de evolución en radiografía de tórax y dos de los siguientes: fiebre>38.5°C, hipotermia <35.5°C, leucocitosis >10000/mm ³ o leucopenia <3000, aislamiento de potenciales patógenos en cultivos semicuantitativos. | Sí | 38.5 | 10K | 3K | Cultivo de esputo positivo | - |
| Stoutenbeek, 2007 | Neumonía: todas las siguientes: infiltrado nuevo y progresivo en radiografía Torácica, aspirado traqueal purulento, fiebre de al menos 38.5°C, leucocitosis >12 o leucopenia <4. No se requiere confirmación microbiológica para el Dx. | Sí | 38.5 | 12K | 4K | - | - |
| CRITERIO NECESARIO PARA DIAGNÓSTICO DE NAVM | | | | | | | |
| CRITERIO NO NECESARIO PERO INCLUIDO EN EL DIAGNÓSTICO DE NAVM | | | | | | | |

*CGA: campo de gran aumento

Tabla 3. Criterios de la declaración PRISMA 2020 satisfechos en este metaanálisis.

| SECCIÓN/TEMA | ÍTEM N.º | ÍTEM DE LA LISTA DE VERIFICACIÓN | LOCALIZACIÓN DEL ÍTEM EN LA PUBLICACIÓN |
|---|----------|---|---|
| TÍTULO | | | |
| Título | 1 | Identifique la publicación como una revisión sistemática. | pág. 1 |
| RESUMEN | | | |
| Resumen estructurado | 2 | Vea la lista de verificación para resúmenes estructurados de la declaración PRISMA 2020. | pág. 7 |
| INTRODUCCIÓN | | | |
| Justificación | 3 | Describa la justificación de la revisión en el contexto del conocimiento existente. | pág. 6 |
| Objetivos | 4 | Proporcione una declaración explícita de los objetivos o las preguntas que aborda la revisión. | pág. 6 |
| MÉTODOS | | | |
| Criterios de elegibilidad | 5 | Especifique los criterios de inclusión y exclusión de la revisión y cómo se agruparon los estudios para la síntesis. | pág. 7 |
| Fuentes de información | 6 | Especifique todas las bases de datos, registros, sitios web, organizaciones, listas de referencias y otros recursos de búsqueda o consulta para identificar los estudios. Especifique la fecha en la que cada recurso se buscó o consultó por última vez. | pág. 7 |
| Estrategia de búsqueda | 7 | Presente las estrategias de búsqueda completas de todas las bases de datos, registros y sitios web, incluyendo cualquier filtro y los límites utilizados. | pág. 30 (material suplementario) |
| Proceso de selección de los estudios | 8 | Especifique los métodos utilizados para decidir si un estudio cumple con los criterios de inclusión de la revisión, incluyendo cuántos autores de la revisión cribaron cada registro y cada publicación recuperada, si trabajaron de manera independiente y, si procede, los detalles de las herramientas de automatización utilizadas en el proceso. | pág. 7 |
| Proceso de extracción de los datos | 9 | Indique los métodos utilizados para extraer los datos de los informes o publicaciones, incluyendo cuántos revisores recopilaban datos de cada publicación, si trabajaron de manera independiente, los procesos para obtener o confirmar los datos por parte de los investigadores del estudio y, si procede, los detalles de las herramientas de automatización utilizadas en el proceso. | pág. 7 |
| Lista de los datos | 10a | Enumere y defina todos los desenlaces para los que se buscaron los datos. Especifique si se buscaron todos los resultados compatibles con cada dominio del desenlace (por ejemplo, para todas las escalas de medida, puntos temporales, análisis) y, de no ser así, los métodos utilizados para decidir los resultados que se debían recoger. | pág. 7 |
| | 10b | Enumere y defina todas las demás variables para las que se buscaron datos (por ejemplo, características de los participantes y de la intervención, fuentes de financiación). Describa todos los supuestos formulados sobre cualquier información ausente (<i>missing</i>) o incierta. | - |
| Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios individuales | 11 | Especifique los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios incluidos, incluyendo detalles de las herramientas utilizadas, cuántos autores de la revisión evaluaron cada estudio y si trabajaron de manera independiente y, si procede, los detalles de las herramientas de automatización utilizadas en el proceso. | pág. 7 |

| SECCIÓN/TEMA | ÍTEM N.º | ÍTEM DE LA LISTA DE VERIFICACIÓN | LOCALIZACIÓN DEL ÍTEM EN LA PUBLICACIÓN |
|--|----------|--|--|
| Medidas del efecto | 12 | Especifique, para cada desenlace, las medidas del efecto (por ejemplo, razón de riesgos, diferencia de medias) utilizadas en la síntesis o presentación de los resultados. | pág. 9 |
| Métodos de síntesis | 13a | Describa el proceso utilizado para decidir qué estudios eran elegibles para cada síntesis (por ejemplo, tabulando las características de los estudios de intervención y comparándolas con los grupos previstos para cada síntesis (ítem n.º 5). | pág. 7 |
| | 13b | Describa cualquier método requerido para preparar los datos para su presentación o síntesis, tales como el manejo de los datos perdidos en los estadísticos de resumen o las conversiones de datos. | - |
| | 13c | Describa los métodos utilizados para tabular o presentar visualmente los resultados de los estudios individuales y su síntesis. | pág. 5 |
| | 13d | Describa los métodos utilizados para sintetizar los resultados y justifique sus elecciones. Si se ha realizado un metanálisis, describa los modelos, los métodos para identificar la presencia y el alcance de la heterogeneidad estadística, y los programas informáticos utilizados. | pág. 7-8 |
| | 13e | Describa los métodos utilizados para explorar las posibles causas de heterogeneidad entre los resultados de los estudios (por ejemplo, análisis de subgrupos, metarregresión). | - |
| | 13f | Describa los análisis de sensibilidad que se hayan realizado para evaluar la robustez de los resultados de la síntesis. | - |
| Evaluación del sesgo en la publicación | 14 | Describa los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo debido a resultados faltantes en una síntesis (derivados de los sesgos en las publicaciones). | - |
| Evaluación de la certeza de la evidencia | 15 | Describa los métodos utilizados para evaluar la certeza (o confianza) en el cuerpo de la evidencia para cada desenlace. | pág. 9 |
| RESULTADOS | | | |
| Selección de los estudios | 16a | Describa los resultados de los procesos de búsqueda y selección, desde el número de registros identificados en la búsqueda hasta el número de estudios incluidos en la revisión, idealmente utilizando un diagrama de flujo. | pág. 21 (material suplementario) |
| | 16b | Cite los estudios que aparentemente cumplían con los criterios de inclusión, pero que fueron excluidos, y explique por qué fueron excluidos. | pág. 21 (material suplementario) |
| Características de los estudios | 17 | Cite cada estudio incluido y presente sus características. | pág. 9 |
| Riesgo de sesgo de los estudios individuales | 18 | Presente las evaluaciones del riesgo de sesgo para cada uno de los estudios incluidos. | págs. 36-37 (material suplementario) |
| Resultados de los estudios individuales | 19 | Presente, para todos los desenlaces y para cada estudio: a) los estadísticos de resumen para cada grupo (si procede) y b) la estimación del efecto y su precisión (por ejemplo, intervalo de credibilidad o de confianza), idealmente utilizando tablas estructuradas o gráficos. | pág. 13 y pág. 41 (material suplementario) |
| Resultados de la síntesis | 20a | Para cada síntesis, resuma brevemente las características y el riesgo de sesgo entre los estudios contribuyentes. | pág. 10 |

| SECCIÓN/TEMA | ÍTEM N.º | ÍTEM DE LA LISTA DE VERIFICACIÓN | LOCALIZACIÓN DEL ÍTEM EN LA PUBLICACIÓN |
|---|------------|--|---|
| | 20b | Presente los resultados de todas las síntesis estadísticas realizadas. Si se ha realizado un metanálisis, presente para cada uno de ellos el estimador de resumen y su precisión (por ejemplo, intervalo de credibilidad o de confianza) y las medidas de heterogeneidad estadística. Si se comparan grupos, describa la dirección del efecto. | págs. 38 a 40 (material suplementario) |
| | 20c | Presente los resultados de todas las investigaciones sobre las posibles causas de heterogeneidad entre los resultados de los estudios. | - |
| | 20d | Presente los resultados de todos los análisis de sensibilidad realizados para evaluar la robustez de los resultados sintetizados. | - |
| Sesgos en la publicación | 21 | Presente las evaluaciones del riesgo de sesgo debido a resultados faltantes (derivados de los sesgos de en las publicaciones) para cada síntesis evaluada. | - |
| Certeza de la evidencia | 22 | Presente las evaluaciones de la certeza (o confianza) en el cuerpo de la evidencia para cada desenlace evaluado. | págs. 38 a 40 (material suplementario) |
| DISCUSIÓN | | | |
| Discusión | 23a | Proporcione una interpretación general de los resultados en el contexto de otras evidencias. | pág. 13 |
| | 23b | Argumente las limitaciones de la evidencia incluida en la revisión. | pág. 14 |
| | 23c | Argumente las limitaciones de los procesos de revisión utilizados. | - |
| | 23d | Argumente las implicaciones de los resultados para la práctica, las políticas y las futuras investigaciones. | pág. 14 |
| OTRA INFORMACIÓN | | | |
| Registro y protocolo | 24a | Proporcione la información del registro de la revisión, incluyendo el nombre y el número de registro, o declare que la revisión no ha sido registrada. | - |
| | 24b | Indique dónde se puede acceder al protocolo, o declare que no se ha redactado ningún protocolo. | - |
| | 24c | Describa y explique cualquier enmienda a la información proporcionada en el registro o en el protocolo. | - |
| Financiación | 25 | Describa las fuentes de apoyo financiero o no financiero para la revisión y el papel de los financiadores o patrocinadores en la revisión. | - |
| Conflicto de intereses | 26 | Declare los conflictos de intereses de los autores de la revisión. | - |
| Disponibilidad de datos, códigos y otros materiales | 27 | Especifique qué elementos de los que se indican a continuación están disponibles al público y dónde se pueden encontrar: plantillas de formularios de extracción de datos, datos extraídos de los estudios incluidos, datos utilizados para todos los análisis, código de análisis, cualquier otro material utilizado en la revisión. | pág. 16 |

Tabla 4. Palabras clave y términos MeSH utilizados en la búsqueda bibliográfica a lo largo de los meses de octubre y noviembre de 2023.

| Número de búsqueda realizada | Palabras clave y términos MeSH utilizados |
|------------------------------|---|
| 1 | Selective Digestive Decontamination AND/OR Selective Gastric Decontamination AND/OR SDD |
| 2 | Selective Oral Decontamination AND/OR SOD |
| 3 | Antibiotics OR Antibiotic Therapy |
| 4 | Infection Prevention OR Pneumonia Prevention |
| 5 | Antibiotic Use |
| 6 | Mechanical Ventilation |
| 7 | Intubat* OR Ventilat* |
| 8 | Critical Care Patients OR Critical Patients OR Critically Ill Patients |
| 9 | Patient Care OR Intensive Care |
| 10 | Intensive Care Units OR Intensive Care Unit OR ICUs OR ICU |
| 11 | Ventilator-Associated Pneumonia OR VAP OR Hospital-Acquired |
| 12 | Pneumonia OR HAP |
| 13 | Nosocomial Infections OR Nosocomial Pneumonia |
| 14 | Mortality OR Death OR Death Risk |
| 15 | Randomized AND/OR (Controlled Clinical Trial OR CCT OR Trial) |
| 16 | 1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 |
| 17 | 6 OR 7 OR 8 OR 9 OR 10 |
| 18 | 11 OR 12. OR 13. OR 14 |
| 19 | 6 AND 17 AND 18 AND 15 |

Tabla 5. Datos recogidos de los estudios seleccionados para llevar a cabo el metaanálisis sobre la eficacia de las diferentes pautas de descontaminación digestiva selectiva (DDS) para disminuir la mortalidad intrahospitalaria y la neumonía asociada a ventilación mecánica (NAVM).

| Primer autor, año de publicación (referencia) | Procedencia de los pacientes | Número de pacientes en cada grupo (DDS/control) | Pauta antimicrobiana en el grupo DDS | Pauta en el grupo control | | Mortalidad* en grupo DDS n /N (%)** | Mortalidad* en grupo control n /N (%)** | NAVM en grupo DDS n /N (%)** | NAVM en grupo control n /N (%)** |
|---|------------------------------|---|---|---------------------------|--|-------------------------------------|---|------------------------------|----------------------------------|
| Unertl, 1987 | Medicoquirúrgicos | 19 / 20 | <u>Oral</u> cada 6 h: polimixina B 15 mg + gentamicina 24 mg + anfotericina B 300 mg. <u>Enteral</u> cada 6 h: polimixina B 25 mg+ gentamicina 40 mg | Cuidado estándar | Ningún compuesto antibiótico profiláctico | 5 /19 (26,3%) | 6 /20 (30,0%) | 1 /19 (5,3%) | 9 /20 (45,0%) |
| Kerver, 1988 | Medicoquirúrgicos | 49 / 47 | <u>Oral</u> cada 6 h hasta negativización de cultivos: polimixina E 2% + tobramicina 2% + anfotericina B 2%. <u>Enteral</u> cada 6h hasta negativización de cultivos: polimixina E 200 mg + tobramicina 80 mg + anfotericina B 500 mg. <u>Intravenosa</u> 5 días: cefotaxima 50 mg/kg/día | Cuidado estándar | Agentes desinfectantes locales (clorhexidina y ácido acético) en ambos grupos. En grupo control, no profilaxis antibiótica | 14 /49 (28,6%) | 15 /47 (31,9%) | 6 /49 (12,2%) | 40 /47 (85,1%) |
| Rodríguez-Roldán, 1990 | Medicoquirúrgicos | 13 / 15 | <u>Oral</u> cada 6 h: polimixina E 2% + tobramicina o netilmicina 2% + anfotericina B 2% | Placebo | Misma pasta/ solución sin antibiótico, solo colorantes | 4 /13 (30,8%) | 5 /15 (33,3%) | 0 /13 (0,0%) | 11 /15 (73,3%) |
| Aerdt, 1991 | Medicoquirúrgicos | 17 / 39 | <u>Oral</u> 1 g cada 6 h: anfotericina B 2% + polimixina E 2% <u>Enteral</u> cada 6h por sonda NG: polimixina E 200 mg + norfloxacino 50 mg + anfotericina B 500 mg. <u>Intravenosa</u> 3 veces al día durante 3 días: cefotaxima 500 mg | Cuidado estándar | Dos grupos de control: 1: 18 pacientes. No profilaxis antibiótica de inicio. Ante infección instaurada: ampicilina/piperacilina + gentamicina. 2: 21 pacientes. No profilaxis antibiótica de inicio. Ante infección instaurada: cefotaxima/cefuroxima + gentamicina ± metronidazol | 2 /17 (11,8%) | 6 /39 (15,4%) | 0 /17 (0,0%) | 10 /39 (25,6%) |
| Blair, 1991 | Medicoquirúrgicos | 161 / 170 | <u>Oral</u> cada 4 h de estancia en UCI: polimixina B 2% + tobramicina 2% + anfotericina B 2%. <u>Enteral</u> : cada 6 h de estancia en UCI: polimixina 100 mg + tobramicina 80 mg + anfotericina B 500 mg. <u>Intravenosa</u> 4 días: cefotaxima 50 mg/kg/día | Cuidado estándar | El grupo control sólo recibe antibiótico cuando existen hallazgos clínicos y/o bacteriológicos sugestivos de infección. No profilaxis antibiótica. Si recibían profilaxis antibiótica, esta se interrumpe en las 24 horas previas a la admisión | 24 /161 (14,9%) | 32 /170 (18,8%) | 12 /161 (7,5%) | 45 /170 (26,5%) |
| Pugin, 1991 | Quirúrgicos | 38/41 | <u>Oral</u> cada 4 h de ventilación: polimixina B sulfato 150 mg + neomicina 1 g + vancomicina 1 g | Placebo | Instilación retrofaríngea de dextrosa en solución al 5% | 10 /38 (26,3%) | 11 /41 (26,8%) | - | - |
| | | 25/27 | | | | - | - | 4 /25 (16,0%) | 21 /27 (77,8%) |

| | | | | | | | | | |
|-----------------|-------------------|----------|--|------------------|--|-------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Cockerill, 1992 | Medicoquirúrgicos | 75 / 75 | <u>Oral</u> cada 6 h de UCI: gentamicina 2% + polimixina B 2% + nistatina 1x10 ⁵ U/g <u>Enteral</u> cada 6 h de UCI: gentamicina 80 mg + polimixina B 100 mg + nistatina 2 mill U. <u>Intravenosa</u> cada 8 h, 3 días: cefotaxima 1 g | Cuidado estándar | No antibiótico profiláctico de ninguna clase en el grupo de control | 11 /75 (14,7%) _ | 16 /75 (21,3%) | 3 /75 (4,0%) | 4 /75 (5,3%) |
| Gastinne, 1992 | Medicoquirúrgicos | 220/ 225 | <u>Oral</u> cada 6 h de ventilación: sulfato de colistina 2% + tobramicina 2% + anfotericina B 2%. <u>Enteral</u> cada 6 h de ventilación: sulfato de colistina 100 mg + tobramicina 80 mg + anfotericina B 100 mg | Placebo | Cápsulas idénticas para placebo y principios activos. Soluciones de antibiótico y placebo orofaríngeas de aspecto similar. Gel nasogástrico de placebo o antibiótico administrado con la misma pauta | 88 /220 (40,0%) _ | 82 /225 (36,4%) | 26 /220 (11,8%) | 33 /225 (14,7%) |
| Rocha, 1992 | Medicoquirúrgicos | 47 / 54 | <u>Oral</u> cada 6 h de UCI: polimixina E 2% + tobramicina 2% + anfotericina B 2%. <u>Enteral</u> cada 6 h de UCI: polimixina E 100 mg + tobramicina 80 mg + anfotericina B 500 mg. <u>Intravenosa</u> 4 días: cefotaxima 6 g/día | Placebo | Misma pasta/ solución sin antibiótico, solo colorantes | 10 /47 (21,3%) | 24 /54 (44,4%) | 7 /47 (14,9%) | 25 /54 (46,3%) |
| Winter, 1992 | Medicoquirúrgicos | 91 / 92 | <u>Oral</u> : cada 6 h polimixina E 2% + tobramicina 2% + anfotericina 2%. <u>Enteral</u> : cada 6h polimixina E 100 mg + tobramicina 80 mg + anfotericina B 500 mg. <u>Intravenosa</u> : ceftadidima. 50 mg/kg/día durante 3 días | Cuidado estándar | Tratamiento y profilaxis convencionales según la política del hospital | 33 /91 (36,3%) | 40 /92 (43,5%) | - | - |
| Korinek, 1993 | Neuroquirúrgicos | 63 / 60 | <u>Oral</u> cada 6 h de ventilación mecánica (máx. 15 días): polimixina E 2% + tobramicina 2% + anfotericina B 2% + vancomicina 2%. <u>Enteral</u> cada 6h de UCI (máx. 15 días): polimixina E 100 mg + tobramicina 80 mg + anfotericina B 500 mg | Placebo | Mismo régimen de administración, pero se aplican compuestos sin antibióticos | 8 /63 (12,7%) | 11 /60 (18,3%) | 15 /63 (23,8%) | 25 /60 (41,7%) |
| Wiener, 1995 | Medicoquirúrgicos | 30 / 31 | <u>Oral</u> cada 6 h: polimixina E 2% + gentamicina 2% + nistatina 100 mil U. <u>Enteral</u> cada 6 h: polimixina E 100 mg + gentamicina 80 mg + nistatina 2x10 ⁶ U | Placebo | <i>Orobace</i> , una pasta de las mismas características que la que lleva el principio activo, con el mismo intervalo de 6h diariamente | 11 /30 (36,7%) | 15 /31 (48,4%) | 8 /30 (26,7%) | 8 /31 (25,8%) |
| Quinio, 1996 | Traumatológicos | 76 / 72 | <u>Oral</u> 15 mL cada 6 h hasta el día antes de extubación o de realimentación oral: sulfato de colistina 2% + gentamicina 2% + anfotericina B 2%. <u>Enteral</u> cada 6 h hasta el día antes de extubación o de realimentación oral: sulfato de colistina 100 mg + gentamicina 80 mg + anfotericina B 500 mg | Placebo | Gel de carboximetilcelulosa (también en el grupo de intervención) pero sin el antibiótico. Administrado en misma pauta | 13 /76 (17,1%) | 10 /72 (13,9%) | 19 /76 (25,0%) | 37 /72 (51,4%) |

| | | | | | | | | | |
|----------------------|-------------------|-----------|--|------------------|--|---------------------|---------------------|--------------------|--------------------|
| Abele-Horn, 1997 | Medicoquirúrgicos | 58/30 | <u>Oral</u> cada 6 h de ventilación: anfotericina B 2% + tobramicina 2% + polimixina E (colistina) 2% Intravenosa cada 8 h durante 3 días: cefotaxima 2 g | Cuidado estándar | Ningún antibiótico de base. Sí sucralfato. Tratamiento según protocolo del hospital en caso de intervención Qx (metronidazol, cefazolina), sospecha de infección (penicilina/cefalosporina + aminoglucósido) | 11 /58 (19,0%) | 5 /30 (16,7%) | 13 /58 (22,4%) | 23 /30 (76,7%) |
| Verwaest, 1997 | Quirúrgicos | 393 / 185 | <u>Oral</u> cada 6 h de UCI: ofloxacino 2% + anfotericina B 2% (Grupo B)// polimixina 2% + tobramicina 2% + anfotericina B 2% (Grupo C). <u>Enteral</u> mientras dure la estancia en UCI: ofloxacino 200 mg cada 12 h + anfotericina 500 mg cada 6 h // polimixina E 1 mill. U + tobramicina 80 mg + anfotericina 500 mg. <u>Intravenosa</u> 4 días: ofloxacino 200 mg // cefotaxima 1 g | Cuidado estándar | Régimen de antibióticos típico del hospital (ante la infección instaurada) | 65 /393 (16,5%) | 31 /185 (16,8%) | 53 /393 (13,5%) | 40 /185 (21,6%) |
| Sánchez García, 1998 | Medicoquirúrgicos | 131 / 140 | <u>Oral</u> cada 6 h: gentamicina 2% + polimixina E 2% + anfotericina B 2%. <u>Enteral</u> cada 6 h: gentamicina 80 mg + polimixina E 100 mg + anfotericina 500 mg. <u>Intravenosa</u> diaria durante 3 días: ceftriaxona 2 g | Placebo | Solución intravenosa y pasta de características similares sin antibiótico | 51 /131 (38,9%) | 66 /140 (47,1%) | 38 /131 (29,0%) | 87 /140 (62,1%) |
| Bergmans, 2001 | Medicoquirúrgicos | 87 / 139 | <u>Oral</u> cada 6 h: gentamicina 2% + colistina 2% + vancomicina 2% | Placebo | Dos grupos de control: UCI A: 78 controles en presencia de pacientes recibiendo profilaxis DDS (evalúa inmunidad de rebaño). UCI B: 61 controles en un entorno donde nadie recibe profilaxis | 30 /87 (34,5%) | 59 /139 (42,4%) | 9 /87 (10,4%) | 38 /139 (27,3%) |
| Krueger, 2002 | Quirúrgicos | 265 / 262 | <u>Oral</u> cada 6 h de UCI: gentamicina 24 mg + polimixina B 15 mg + vancomicina 37.5 mg. <u>Enteral</u> cada 6h de UCI: gentamicina 40 mg + polimixina B 25 mg + vancomicina 62.5 mg. <u>Intravenosa</u> 2/día durante 4 días: ciprofloxacino 400 mg | Placebo | 200 mL SS 0.9% i.v. y compuesto de NaCl en administración tópica | 52 /265 (19,6%) | 75 /262 (28,6%) | 6 /265 (2,3%) | 29 /262 (11,1%) |
| Pneumatikos, 2002 | Traumatológicos | 31 / 30 | <u>Enteral</u> : (en infusión continua de 2 mL/h diluido en suero salino al 0.9%SUBGLÓTICO) polimixina E 73 mg + tobramicina 73 mg + anfotericina B 500 mg | Placebo | Administración sólo de suero salino subglótico en perfusión | 5 /31 (16,1%) | 7 /30 (23,3%) | 5 /31 (16,1%) | 16 /30 (53,3%) |
| de Jonge, 2003 | Medicoquirúrgicos | 466 / 468 | <u>Oral</u> cada 6 h: polimixina E 2%, tobramicina 2%, anfotericina B 2% <u>Enteral</u> cada 6 h: polimixina E 100 mg tobramicina 80 mg, anfotericina B 500 mg <u>Intravenosa</u> cada 6 h durante 4 días: cefotaxima 1 g | Cuidado estándar | Enjuague bucal con agua cuatro veces al día y cepillado dental dos veces al día. Profilaxis de úlceras con antagonistas H2. Antibiótico sistémico en caso de infección o sospecha, según guías | 133 /466 (28,5%) | 146 /468 (31,2%) | - | - |

| | | | | | | | | | |
|-------------------|-------------------|-------------|--|------------------|---|------------------------|-------------------|-----------------|-----------------|
| Camus, 2005 | Medicoquirúrgicos | 130 /126 | <u>Oral</u> cada 6 h de ventilación: polimixina E 45 mg + tobramicina 30 mg. <u>Enteral</u> cada 6 h de ventilación: polimixina E 75 mg + tobramicina 50 mg | Placebo | Cuatro grupos de intervención: mupirocina + clorhexidina (se excluye del análisis), polimixina + tobramicina (solo se analiza si no asocia mupirocina+CHX), ambos compuestos, ningun compuesto | 39 /130 (30,0%) | 41 /126 (32,5%) | 15 /130 (11,5%) | 28 /126 (22,2%) |
| de La Cal, 2005 | Quemados | 53 /54 | <u>Oral</u> cada 6 h: polimixina E 2%, tobramicina 2%, anfotericina B 2% <u>Enteral</u> cada 6 h: polimixina E 100 mg, tobramicina 100 mg, anfotericina B 500 mg <u>Intravenosa</u> cada 6 h durante 4 días: cefotaxima 1 g | Placebo | Suero salino al 0.9% i.v. Pasta orogástrica de placebo indistinguible de la antibiótica. Ninguna profilaxis antibiótica antes de desbridación quirúrgica o colgajos | 6 /53 (9,4%) | 15 /54 (27,8%) | 18 /53 (34,0%) | 26 /54 (48,1%) |
| Stoutenbeek, 2007 | Traumatológicos | 201 / 200 | <u>Oral</u> cada 6 h: polimixina E 2%, tobramicina 2%, anfotericina B 2% <u>Enteral</u> cada 6 h: polimixina E 100 mg, tobramicina 80 mg, anfotericina B 500mg <u>Intravenosa</u> cada 6 h durante 4 días: cefotaxima 1 g | Cuidado estándar | Protocolo estándar del hospital para el tratamiento de las infecciones. No se permiten las fluoroquinolonas en el tratamiento de los controles por su efecto similar a DDS | 42 /201 (20,9%) | 44 /200 (22,0%) | 19 /201 (9,5%) | 46 /200 (23,0%) |
| de Smet, 2009 | Medicoquirúrgicos | 2045 / 1990 | <u>Oral</u> cada 6 h: polimixina E 2%, tobramicina 2%, anfotericina B 2% <u>Enteral</u> cada 6h: polimixina E 100 mg, tobramicina 80 mg, anfotericina B 500mg <u>Intravenosa</u> cada 6 h durante 4 días: cefotaxima 1 g | Cuidado estándar | No profilaxis antibiótica, sólo tratamiento de las infecciones. Medidas de higiene estándar de UCI | DDS 665 /2045 (32, 6%) | 632 /1990 (31,8%) | - | - |
| | | 1904/1990 | <u>Oral</u> cada 6 h: polimixina E 2%, tobramicina 2%, anfotericina B 2% | | | DOS 584 /1904 (31,6%) | | | |
| Wittekamp, 2018 | Medicoquirúrgicos | 2027 / 2206 | <u>Oral</u> cada 6 h: sulfato de colistina 0.19 mill. U + tobramicina 10 mg + nistatina 0.1 mill. U <u>Enteral</u> cada 6h: sulfato de colistina 1.9 mill. U + tobramicina 80 mg + nistatina 2.0 mill. U | Cuidado estándar | Lavado corporal con clorhexidina digluconato al 2% y programa estandarizado de mejora de la higiene de manos | DDS 816 /2027 (40,3%) | 839 /2206 (38,0%) | - | - |
| | | 2224 / 2206 | <u>Oral</u> cada 6 h: sulfato de colistina 0.19 mill. U + tobramicina 10 mg + nistatina 0.1 mill. U | | | DOS 845 /2224 (38,6%) | | | |
| Myburgh, 2022 | Medicoquirúrgicos | 2791 / 3191 | <u>Oral</u> (pasta) cada 6 h de ventilación: colistina 10 mg + tobramicina 80 mg + nistatina 125000 U. <u>Enteral</u> cada 6 h: colistina 100 mg + tobramicina 80 mg+ nistatina 2x10 ⁶ U. <u>Intravenosa</u> diaria durante 4 días: cefalosporina+ de 3ª generación (1 g) o ciprofloxacino (400 mg) | Cuidado estándar | Ninguna intervención antibiótica específica de DDS, no vigilancia microbiológica, tratamiento de su patología según el criterio del clínico | 753 /2791 (27,0%) | 928 /3191 (29,1%) | - | - |

*En la mayoría de los estudios, los datos de mortalidad solo se registraron en UCI. Si se reportaron fallecimientos intrahospitalarios fuera de la UCI, éstos fueron contabilizados.

**n /N (%): total de pacientes que presentaron el evento adverso/ total de pacientes estudiados (porcentaje).

Tabla 7. Preguntas evaluatorias de la propuesta *Quality Assessment of Controlled Intervention Studies* del *National Heart, Lung, and Blood Institute* [20].

| | |
|----|--|
| 1 | ¿Se describió el estudio como aleatorizado, ensayo aleatorizado, ensayo clínico aleatorizado o un ECA? |
| 2 | ¿Fue adecuado el método de aleatorización (es decir, el uso de asignación generada al azar)? |
| 3 | ¿Se ocultó la asignación del tratamiento (de manera que no se pudieran predecir las asignaciones)? |
| 4 | ¿Estaban los participantes del estudio y los cuidadores ciegos respecto a la asignación del grupo de tratamiento? |
| 5 | ¿Estaban ciegos los evaluadores de los resultados respecto a las asignaciones de grupo de los participantes? |
| 6 | ¿Eran los grupos comparados similares al inicio en características importantes que podrían afectar los resultados (por ejemplo, características demográficas, factores de riesgo, condiciones coexistentes)? |
| 7 | Al fin del estudio, ¿Fue la tasa general de abandono del 20% o menos del número asignado al tratamiento? |
| 8 | ¿Fue la tasa diferencial de abandono (entre los grupos de tratamiento) en el punto final del 15% o menos? |
| 9 | ¿Hubo una alta adherencia a los protocolos de intervención para cada grupo de tratamiento? |
| 10 | ¿Se evitaron otras intervenciones o fueron similares en los grupos (por ejemplo, tratamientos de fondo similares)? |
| 11 | ¿Se evaluaron los resultados utilizando medidas válidas y fiables, implementadas de manera consistente en todos los participantes del estudio? |
| 12 | ¿Informaron los autores que el tamaño de la muestra era lo suficientemente grande como para poder detectar una diferencia en el resultado principal entre los grupos con al menos un 80% de potencia? |
| 13 | ¿Se informaron los resultados o se analizaron subgrupos preespecificados (es decir, identificados antes de realizar los análisis)? |
| 14 | ¿Fueron analizados todos los participantes aleatorizados en el grupo al que fueron asignados originalmente, es decir, se utilizó un análisis de intención de tratar? |

Tabla 8. Evaluación de la calidad de los estudios seleccionados para el análisis de impacto de la DDS sobre la mortalidad, según la propuesta *Quality Assessment of Controlled Intervention Studies* del *National Heart, Lung, and Blood Institute*.

| ID | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | Puntuación Total | Calidad Estimada |
|------------------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|---|----|----|----|----|----|------------------|------------------|
| Abele-Horn et. al 1997 | S | S | NC | NC | S | S | S | NR | S | NC | S | NR | S | S | 9/14 (64.3%) | Regular |
| Aerdt et.al 1991 | S | S | NC | S | S | S | S | NR | S | S | S | NR | S | S | 11/14 (78.6%) | Buena |
| Bergmans et.al 2001 | S | S | S | S | S | S | S | S | S | NR | S | NC | S | S | 12/14 (85.7%) | Buena |
| Blair et.al 1991 | S | S | NC | S | S | S | S | NR | S | S | S | S | S | S | 12/14 (71.4%) | Regular |
| Camus et. al 2005 | S | S | S | S | S | S | NC | NR | S | N | S | NR | S | S | 10/14 (71.4%) | Regular |
| Cockerill et. al 1992 | S | S | S | NC | S | S | S | NR | S | S | NC | NR | S | S | 10/14 (71.4%) | Regular |
| de la Cal et. al 2005 | S | S | S | S | S | S | S | NR | S | S | S | NC | S | S | 12/14 (85.7%) | Buena |
| Gastinne et. al 1992 | S | S | S | S | S | NR | S | NR | S | S | S | NR | S | S | 11/14 (78.6%) | Buena |
| Kerver et. al 1988 | S | S | NC | S | S | NR | S | NR | S | NR | S | NR | S | S | 9/14 (64.3%) | Regular |
| Korinek et. al 1993 | S | S | S | S | S | S | S | NR | S | S | S | NC | S | S | 12/14 (85.7%) | Buena |
| Krueger et. al 2002 | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | NR | S | S | 13/14 (92.9%) | Buena |
| Pneumatikos et. al 2002 | S | S | NC | S | S | S | S | NR | S | S | S | NC | S | S | 11/14 (78.6%) | Buena |
| Pugin et. al 1991 | S | S | NC | S | S | NR | S | NR | S | S | S | NR | S | S | 10/14 (71.4%) | Regular |
| Quinio et. al 1996 | S | S | S | S | S | S | S | NR | S | S | S | NC | S | S | 12/14 (85.7%) | Buena |
| Rocha et. al 1992 | S | S | NC | S | S | S | S | NR | S | S | N | NC | S | S | 10/14 (71.4%) | Regular |
| Rodríguez-Roldán et. al 1990 | S | S | NC | S | S | S | S | NR | S | S | S | NR | S | S | 11/14 (78.6%) | Buena |
| Sánchez-García et. al 1998 | S | S | S | S | S | S | NR | NR | S | S | S | NR | S | S | 11/14 (78.6%) | Buena |
| Stoutenbeek et. al 2007 | S | S | S | S | NC | S | S | NR | S | NC | S | S | S | S | 11/14 (78.6%) | Buena |
| Unertl et. al 1987 | S | S | S | NC | S | NR | S | NR | S | S | S | NR | S | S | 10/14 (71.4%) | Regular |
| Verwaest et. al 1997 | S | S | S | NC | S | S | S | NR | S | NC | S | NR | S | S | 10/14 (71.4%) | Regular |
| Wiener et. al 1995 | S | S | S | S | S | S | NC | NC | S | S | S | NR | S | S | 11/14 (78.6%) | Buena |
| de Jonge et. al 2003 | S | S | S | S | S | S | S | NR | S | S | S | S | S | S | 13/14 (92.9%) | Buena |
| de Smet et. al 2009 | S | S | S | NC | S | S | NR | NC | S | S | S | S | S | S | 11/14 (78.6%) | Buena |
| SuDDICU 2022 | S | S | S | NC | S | S | NC | NC | S | S | S | S | S | S | 11/14 (78.6%) | Buena |
| Winter et. al 1992 | NR | NR | NC | N | S | NR | S | S | S | NC | S | NR | S | S | 7/14 (50%) | Regular |
| Wittekamp et. al 2018 | S | S | S | NC | S | S | NC | NC | S | S | S | S | S | S | 11/14 (78.6%) | Buena |

Puntuación Total: Número de "sí"; NC no concluyente; NR, no reportado; N, no; S, sí.
Calidad estimada: Pobre <50%, Regular 50-75%, Buena 75%.

Tabla 9. Evaluación de la calidad de los estudios seleccionados para el análisis de impacto de la DDS sobre la incidencia de NAVM, según la propuesta *Quality Assessment of Controlled Intervention Studies* del *National Heart, Lung, and Blood Institute*.

| ID | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | Puntuación Total | Calidad Estimada |
|------------------------------|---|---|----|----|----|----|----|----|---|----|----|----|----|----|------------------|------------------|
| Abele-Horn et. al 1997 | S | S | NC | NC | S | S | S | NR | S | NC | S | NR | S | S | 9/14 (64.3%) | Regular |
| Aerdt et.al 1991 | S | S | NC | N | S | S | S | NR | S | S | S | NR | S | S | 10/14 (71.4%) | Regular |
| Bergmans et.al 2001 | S | S | S | S | NC | S | S | S | S | NR | S | NC | S | S | 11/14 (78.6%) | Buena |
| Blair et.al 1991 | S | S | NC | NR | S | S | NR | NR | S | S | S | S | S | S | 10/14 (71.4%) | Regular |
| Camus et. al 2005 | S | S | S | S | S | S | NC | NR | S | N | S | NR | S | S | 10/14 (71.4%) | Regular |
| Cockerill et. al 1992 | S | S | S | NC | NC | S | S | NR | S | S | NC | NR | S | S | 9/14 (64.3%) | Regular |
| de la Cal et. al 2005 | S | S | S | S | S | S | S | NR | S | S | S | NC | S | S | 12/14 (85.7%) | Buena |
| Gastinne et. al 1992 | S | S | S | S | NC | NR | S | NR | S | S | S | NR | S | S | 10/14 (71.4%) | Regular |
| Kerver et. al 1988 | S | S | NC | NC | S | NR | NR | NR | S | NR | S | NR | S | S | 7/14 (50%) | Regular |
| Korinek et. al 1993 | S | S | S | S | NC | S | S | NR | S | S | S | NC | S | S | 11/14 (78.6%) | Buena |
| Krueger et. al 2002 | S | S | S | S | NC | S | S | S | S | S | S | NR | S | S | 12/14 (85.7%) | Buena |
| Pneumatikos et. al 2002 | S | S | NC | NC | S | S | S | NR | S | S | S | NC | S | S | 10/14 (71.4%) | Regular |
| Pugin et. al 1991 | S | S | NC | S | S | NR | S | NR | S | S | S | NR | S | S | 10/14 (71.4%) | Regular |
| Quinio et. al 1996 | S | S | S | S | NC | S | S | NR | S | S | S | NC | S | S | 11/14 (78.6%) | Buena |
| Rocha et. al 1992 | S | S | NC | S | NC | S | S | NR | S | S | N | NC | S | S | 9/14 (64.3%) | Regular |
| Rodríguez-Roldán et. al 1990 | S | S | NC | S | S | S | S | NR | S | S | S | NR | S | S | 11/14 (78.6%) | Buena |
| Sánchez-García et. al 1998 | S | S | S | S | S | S | NR | NR | S | S | S | NR | S | S | 11/14 (78.6%) | Buena |
| Stoutenbeek et. al 2007 | S | S | S | N | NC | S | S | NR | S | NC | S | S | S | S | 10/14 (71.4%) | Regular |
| Unertl et. al 1987 | S | S | S | NC | S | NR | S | NR | S | S | S | NR | S | S | 10/14 (71.4%) | Regular |
| Verwaest et. al 1997 | S | S | S | NC | NC | S | S | NR | S | NC | S | NR | S | S | 9/14 (64.3%) | Regular |
| Wiener et. al 1995 | S | S | S | S | S | S | NC | NC | S | S | S | NR | S | S | 11/14 (78.6%) | Buena |

Puntuación Total: Número de "sí"; NC no concluyente; NR, no reportado; N, no; S, sí.
Calidad estimada: Pobre <50%, Regular 50-75%, Buena 75%.

Tabla 10. Resultados de las 11 pautas de uso habitual de DDS para la disminución de la mortalidad intrahospitalaria y desarrollo de NAVM en pacientes ingresados en unidades de críticos.

| Pautas de uso habitual de DDS | Mortalidad | | p valor mortalidad* | Desarrollo de NAVM | | p valor desarrollo de NAVM* |
|---|-------------------------|-----------------------------|---------------------|-------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| | Grupo DDS n /N (%)** | Grupo control n /N (%)** | | Grupo DDS n /N (%)** | Grupo control n /N (%)** | |
| Descontaminación oral antibacteriana (DO AB) | 40 /125 (32,0%) | 70 /180 (38,9%) | 0.217 | 13 /112 (11,6%) | 59 /166 (35,5%) | <0.001 |
| Descontaminación oral antibacteriana y antifúngica (DO AB/AF) | 1433 /4141 (34,6%) | 1476 /4211 (35,1%) | 0.069 | 0 /13 (0,0%) | 11/15 (73,3%) | <0.001 |
| Descontaminación enteral antibacteriana y antifúngica (DE AB/AF) | 5 /31 (16,1%) | 7 /30 (23,3%) | 0.479 | 5 /31 (16,1%) | 16 /30 (53,3%) | 0.002 |
| Descontaminación oral antibacteriana + descontaminación enteral antibacteriana (DO AB + DE AB) | 39 /130 (30,0%) | 41 /126 (32,5%) | 0.661 | 15 /130 (11,5%) | 28 /126 (22,2%) | 0.022 |
| Descontaminación oral antibacteriana y antifúngica + descontaminación enteral antibacteriana (DO AB/AF + DE AB) | 5 /19 (26,3%) | 6 /20 (30,0%) | 0.789 | 1 /19 (5,3%) | 9 /20 (45,0%) | 0.005 |
| Descontaminación oral antibacteriana y antifúngica + descontaminación enteral antibacteriana y antifúngica (DO AB/AF + DE AB/AF) | 936 /2416 (38,7%) | 957 /2594 (36,9%) | 0.177 | 68 /389 (17,5%) | 103 /388 (26,5%) | 0.002 |
| Descontaminación oral antibacteriana y antifúngica + descontaminación enteral antibacteriana y antifúngica + descontaminación sistémica antibacteriana 3 días (DO AB/AF + DE AB/AF + DS AB 3) | 97 /314 (30,9%) | 128 /346 (37,0%) | 0.098 | 41 /223 (17,6%) | 101 /254 (39,8%) | <0.001 |
| Descontaminación oral antibacteriana y antifúngica + descontaminación sistémica antibacteriana 3 días (DO AB/AF + DS AB 3) | 11 /58 (19,0%) | 5 /30 (16,7%) | 0.791 | 13 /58 (22,4%) | 23 /30 (76,7%) | <0.001 |

| | | | | | | |
|--|-----------------------|-----------------------|--------------|---------------------|---------------------|------------------|
| Descontaminación oral antibacteriana y antifúngica + descontaminación enteral antibacteriana y antifúngica + descontaminación sistémica antibacteriana 4 días (DO AB/AF + DE AB/AF + DS AB 4) | 1698 /6157 (27,6%) | 1852 /6312 (29,3%) | 0.029 | 109 /855 (12,7%) | 182 /663 (27,5%) | <0.001 |
| Descontaminación oral antibacteriana + descontaminación enteral antibacteriana + descontaminación sistémica antibacteriana 4 días (DO AB + DE AB + DS AB 4) | 52 /265 (19,6%) | 75 /262 (28,6%) | 0.016 | 6 /265 (2,3%) | 29 /262 (11,1%) | <0.001 |
| Descontaminación oral antibacteriana y antifúngica + descontaminación enteral antibacteriana y antifúngica + descontaminación sistémica antibacteriana 5 días (DO AB/AF + DE AB/AF + DS AB 5) | 14 /49 (28,6%) | 15 /47 (31,9%) | 0.721 | 6 /49 (12,2%) | 40 /47 (85,1%) | <0.001 |

*Se han considerado estadísticamente significativos los valores de $p < 0.05$.

**n /N (%): total de pacientes que presentaron el evento adverso/ total de pacientes estudiados (porcentaje).

Tabla 11. Resultados de las 9 pautas generales de DDS para la disminución de la mortalidad intrahospitalaria y desarrollo de NAVM en pacientes ingresados en unidades de críticos.

| Pauta general de DDS | Mortalidad | | p valor mortalidad* | Desarrollo de NAVM | | p valor desarrollo de NAVM |
|--|-------------------------|-----------------------------|---------------------|-------------------------|-----------------------------|----------------------------|
| | Grupo DDS n /N (%)** | Grupo control n /N (%)** | | Grupo DDS n /N (%)** | Grupo control n /N (%)** | |
| Cualquier descontaminación oral | 1473 /4266 (34,5%) | 1546 /4391 (35,2%) | 0.507 | 13 /125 (10,4%) | 70 /181 (38,7%) | <0.001 |
| Cualquier descontaminación enteral | 5 /31 (16,1%) | 7 /30 (23,3%) | 0.479 | 5 /31 (16,1%) | 16 /30 (53,3%) | 0.002 |
| Cualquier descontaminación oral y enteral juntas | 980 /2565 (38,2%) | 1004 /2740 (36,6%) | 0.239 | 84 /538 (15,6%) | 140 /534 (26,2%) | <0.001 |
| Descontaminación sistémica 3 días | 108 /372 (29,0%) | 133 /376 (35,4%) | 0.063 | 54 /281 (%) | 124 /284 (%) | <0.001 |
| Descontaminación sistémica 4 días | 1750 /6422 (27,3%) | 1927 /6574 (29,3%) | 0.009 | 115 /1120 (10,3%) | 211 /925 (22,8%) | <0.001 |
| Descontaminación sistémica 5 días | 14 /49 (28,6%) | 15 /47 (31,9%) | 0.721 | 6 /49 (12,2%) | 40 /47 (85,1%) | <0.001 |
| Sin descontaminación sistémica | 2458 /6862 (35,8%) | 2557 /7161 (35,7%) | 0.888 | 102 /694 (14,7%) | 226 /745 (30,3%) | <0.001 |
| Con descontaminación sistémica | 1872 /6843 (27,4%) | 2075 /6997 (29,7%) | 0.003 | 175 /1450 (12,1%) | 385 /1256 (30,7%) | <0.001 |
| Cualquier DDS | 4330 /13705 (31,6%) | 3161 /9962 (31,7%) | 0.823 | 277 /2144 (12,9%) | 601 /2001 (30,0%) | <0.001 |

*Se han considerado estadísticamente significativos los valores de $p < 0.05$.

**n/N (%): total de pacientes que presentaron el evento adverso/ total de pacientes estudiados (porcentaje).

Tabla 12. Riesgos Relativos (RR) e Intervalos de confianza (IC) del 95% en cada una de las 9 pautas generales de DDS para la reducción de la mortalidad.

| Pauta general | RR | IC 95% LI | IC 95% LS | p valor |
|--------------------------|--------------|-----------|-----------|--------------|
| CUALQUIER DO SOLA | 0,981 | 0,926 | 1,039 | 0.507 |
| CUALQUIER DE SOLA | 0,691 | 0,246 | 1,94 | 0.479 |
| CUALQUIER DO + DE JUNTAS | 1,043 | 0,973 | 1,118 | 0.239 |
| DS 3 DÍAS | 0,821 | 0,666 | 1,012 | 0.063 |
| DS 4 DÍAS | 0,93 | 0,88 | 0,982 | 0.009 |
| DS 5 DÍAS | 0,895 | 0,487 | 1,645 | 0.721 |
| SIN DS | 1,003 | 0,96 | 1,049 | 0.888 |
| CON DS | 0,922 | 0,875 | 0,973 | 0.003 |
| CUALQUIER DDS | 0,996 | 0,959 | 1,034 | 0.823 |

LI: Límite inferior del IC, LS: Límite superior del IC.

En negrita resultados estadísticamente significativos, en relación a su p valor.

Tabla 13. Riesgos Relativos (RR) e Intervalos de confianza (IC) del 95% en cada una de las 9 pautas generales de DDS para la reducción de la NAVM.

| Pauta general | RR | IC 95% LI | IC 95% LS | p valor |
|--------------------------|--------------|-----------|-----------|------------------|
| CUALQUIER DO SOLA | 0,269 | 0,156 | 0,464 | <0.001 |
| CUALQUIER DE SOLA | 0,302 | 0,127 | 0,722 | 0.002 |
| CUALQUIER DO + DE JUNTAS | 0,596 | 0,467 | 0,759 | <0.001 |
| DS 3 DÍAS | 0,44 | 0,335 | 0,579 | <0.001 |
| DS 4 DÍAS | 0,45 | 0,365 | 0,555 | <0.001 |
| DS 5 DÍAS | 0,144 | 0,067 | 0,307 | <0.001 |
| SIN DS | 0,484 | 0,393 | 0,598 | <0.001 |
| CON DS | 0,394 | 0,335 | 0,463 | <0.001 |
| CUALQUIER DDS | 0,43 | 0,378 | 0,489 | <0.001 |

LI: Límite inferior del IC, LS: Límite superior del IC.

En negrita resultados estadísticamente significativos, en relación a su p valor.

Metaanálisis sobre la eficacia de las diferentes pautas de descontaminación digestiva selectiva para disminuir la mortalidad intrahospitalaria y la neumonía asociada a ventilación mecánica



Cristina Martínez Acha

Tutores: Gabriel Alberto March Roselló y Jose María Eiros Bouza

INTRODUCCIÓN

La neumonía asociada a ventilación mecánica (NAVM) es la infección más prevalente en unidades de cuidados intensivos, y una causa importante de morbilidad y mortalidad. Una estrategia para prevenirla es la descontaminación digestiva selectiva (DDS), modelo de antibioterapia que busca eliminar los microorganismos potencialmente patógenos (MPP) del tracto gastrointestinal que pueden migrar a la vía respiratoria y causar NAVM.

Sin embargo, la gran variabilidad en las pautas de DDS propuestas y la falta de estudios comparativos han impedido su implementación rutinaria. Este metaanálisis tiene como objetivo describir las diferentes pautas de DDS y determinar cuál es la más eficaz para reducir la mortalidad y la incidencia de NAVM en la UCI.

METODOLOGÍA

Se realizó un metaanálisis siguiendo la declaración PRISMA 2020 para evaluar el impacto de la DDS en la mortalidad y la incidencia de NAVM en pacientes que recibieron ventilación mecánica. Fueron incluidos ensayos clínicos aleatorizados que comparaban la DDS con placebo o prácticas estándar.

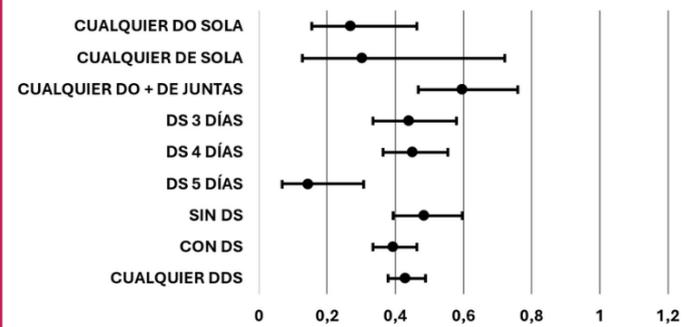
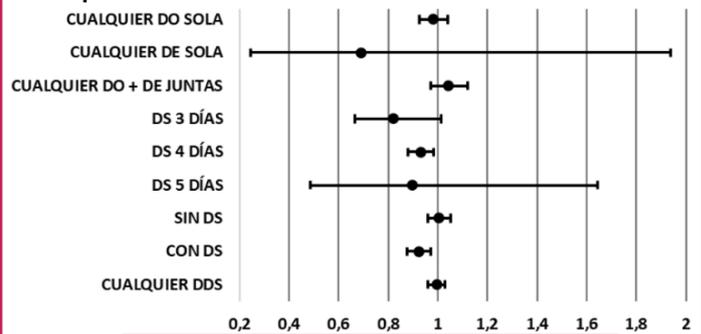
La búsqueda bibliográfica, la selección de estudios y la evaluación de calidad fueron realizadas por dos investigadores de manera independiente. La calidad de los estudios se evaluó utilizando los criterios de la NHLBI. La heterogeneidad se cuantificó mediante los estadísticos I², Tau² y Q de Cochran.

Se extrajeron datos sobre las características de los pacientes, el tratamiento DDS, la mortalidad y la aparición de NAVM. Posteriormente, se definieron 11 subgrupos según las diferentes pautas habituales de DDS, comparando mortalidad y desarrollo de NAVM entre grupos de tratamiento y de control. Las comparaciones estadísticas se realizaron con la prueba Chi cuadrado de Pearson, calculando el riesgo relativo (RR) de mortalidad y NAVM con DDS versus control, presentando los resultados con intervalos de confianza (IC) del 95%.

RESULTADOS

Fueron incluidos 23.667 participantes (26 publicaciones) para el análisis de mortalidad y 4.145 (21 publicaciones) para NAVM. La calidad global de los estudios fue buena para los estudios de mortalidad y regular para los de NAVM. La heterogeneidad no fue estadísticamente significativa entre los estudios de mortalidad, pero sí entre los de NAVM.

Los análisis mostraron un RR de mortalidad de 0,930 (IC 95%: 0,880 -0,982) para DDS de cuatro días de descontaminación sistémica y 0,922 (IC 95%: 0,875 -0,973) para cualquier descontaminación sistémica, con p valores <0.05. En NAVM, el RR fue de 0,450 (IC 95%: 0,365 -0,555) para la misma pauta, con valores p < 0,025 en todos los casos. Los RR y sus intervalos de confianza fueron representados en diagramas de bosque.



CONCLUSIONES

Las pautas de DDS que incluyen cuatro días de descontaminación sistémica reducen el riesgo de muerte en enfermos críticos. Cualquier tipo de terapia de DDS reduce el riesgo de aparición de NAVM, con especial mención a aquellas que incluyen descontaminación sistémica.



