

LETTER TO THE EDITOR

Oral care with chlorhexidine: One size does not fit all**Higiene oral con clorhexidina: una recomendación única no sirve para todos**

Dear Editor,

We read with interest the article by Arias-Rivera et al. in a supplementary issue of *Enfermería Intensiva* (September 2022)¹ reporting on an update on the Zero Pneumonia recommendations in view of the overall increase in ventilator-associated pneumonia (VAP) cases in Spain during the SARS-Cov-2 pandemic. However, we question the continued endorsement of chlorhexidine mouthwashes to prevent VAP in all critically ill patients. Firstly, the evidence underpinning the widespread application of oral chlorhexidine mouthwashes for the prevention of VAP is of low certainty. Secondly, and even so important, chlorhexidine interferes with important physiological processes in the oral cavity and triggers antimicrobial resistance. Furthermore, large studies suggest an association with mortality.

The complex flora in the human oral cavity has critical physiological functions, including an active role in food digestion, metabolic regulation, detoxification, and immunological barrier functions which prevent the growth of disease-promoting microorganisms.² This suggests there is a physiological equilibrium between pro-inflammatory and anti-inflammatory processes, which can be substantially deranged by oral antiseptics.

A recent review hypothesises that the elimination of oral bacteria by antiseptic mouthwashes may have a detrimental influence on the nitrate-nitrite-nitric oxide pathway (N-N-NO pathway).³ The latter is an important mechanism for nitric oxide (NO) generation in which oral bacteria play a vital role by reducing nitrate to nitrite. Nitrite-rich saliva is subsequently swallowed and absorbed into the system where it is further reduced to NO. NO has multiple beneficial effects including vascular tone regulation, wound healing, and antiseptic properties. Interruption of this pathway by killing essential oral bacteria results in a condition of deficient NO bioavailability. This impairs metabolic functions and affect patient outcomes, particularly in septic and cardiovascular patients. Likewise, in intubated patients, the swallowing of nitrite-rich saliva is already compromised, and oral antiseptics will add to this disrupted pathway.

While it is unclear whether oral antiseptics are harmful in patients with extreme disease severity, the evidence suggests that patients with a more favourable prognosis have an increased risk of mortality when exposed to antiseptic mouthwashes.⁴

Moreover, xerostomia, a recognised side effect of the use of antiseptics, may increase the development of oral lesions with increased infection risk, an important consideration in immuno-compromised patients. Furthermore, recent advances in antimicrobial stewardship initiatives that focused on acquired bacterial resistance have warned of emerging resistance against chlorhexidine, especially in Gram-negative bacteria.⁵ Additionally, low-level exposure to chlorhexidine triggers cross-resistances to antibiotics thereby constituting a clinical threat beyond chlorhexidine-resistance.⁵ Therefore, antiseptic stewardship initiatives have been suggested restricting the use of chlorhexidine and carefully assess the application of the agent where benefits to patient care are questionable.

Consequently, the argument in favour of de-adoption of chlorhexidine mouthwashes has gained momentum. A review that included the paper from Dale and colleagues observed an overall improvement in oral health with a de-adoption strategy and detected no difference in mortality regardless of whether chlorhexidine was administered or not. As such, oral bacteria and their role in metabolic homeostasis are likely to be more important than previously thought.⁶

The need for oral care should not be questioned, however, we must be aware that antiseptics are not harmless and their application needs to be individualised. Future research needs to point out how to perform oral care with respect to the commensal flora. For now, some evidence points out that we should toothbrush 2–3 times/day without applying oral antiseptics⁶ and future research should measure the benefits of additional interventions to provide the best standard of care.

References

1. Arias-Rivera S, Jam-Gatell R, Nuvials-Casals X, Vázquez-Calatayud M, equipo Neumonía Zero. Actualización de las recomendaciones del proyecto Neumonía Zero. *Enferm Intens*. 2022;33:S17–30, <http://dx.doi.org/10.1016/j.enfi.2022.05.005>.
2. Kilian M, Chapelle I, Hannig M, Marsch PD, Meuric V, Pedersen AML, et al. The oral microbiome – an update for oral healthcare professionals. *Br Dent J*. 2016;221:657–66, <http://dx.doi.org/10.1038/sj.bdj.2016.865>.
3. Blot S. Antiseptic mouthwash, the nitrate-nitrite-nitric oxide pathway, and hospital mortality: a hypothesis generating review.

- Intensive Care Med. 2021;47:28–38, <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-020-06276-z>.
4. Deschepper M, Waegeman W, Eeckloo K, Vogelaers D, Blot S. Effects of chlorhexidine gluconate oral care on hospital mortality: a hospital-wide, observational cohort study. *Intensive Care Med.* 2018;44:1017–26, <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-018-5171-3>.
 5. Cieplik F, Jakubovics NS, Buchalla W, Maisch T, Hellwig E, Al-Ahmad A. Resistance toward chlorhexidine in oral bacteria – is there cause for concern? *Front Microbiol.* 2019;10:587, <http://dx.doi.org/10.3389/fmicb.2019.00587>.
 6. Blot S, Labeau SO, Dale CM. Why it's time to abandon antiseptic mouthwashes. *Intensive Crit Care Nurs.* 2022;70:103196, <http://dx.doi.org/10.1016/j.iccn.2022.103196>.
- M. Llauro-Serra (RN, MSc, PhD)^{a,*},
E. Afonso (RN, MSc)^{b,c},
J. Mellingshoff (RN, BSc (Hons.), MSc)^{d,c},
E. Conoscenti (RN, MNSc)^{e,c}, M. Deschepper (PhD)^f

^a *Nursing Department, Universitat Internacional de Catalunya, Barcelona, Spain*

^b *Anglia Ruskin University, United Kingdom*

^c *Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine and Health Sciences, Ghent University, Belgium*

^d *University of Brighton, United Kingdom*

^e *Infection Control Nurse IRCCS-ISMETT UPMC Istituto Mediterraneo per i Trapianti e Terapie ad Alta Specializzazione, Sicily, Palermo, Italy*

^f *Data Science Institute, Ghent University Hospital, Ghent, Belgium*

* Corresponding author.

E-mail address: mlaurados@uic.es (M. Llauro-Serra).

<https://doi.org/10.1016/j.enfi.2023.03.002>

1130-2399/ © 2023 Sociedad Española de Enfermería Intensiva y Unidades Coronarias (SEIUC). Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Respuesta a «Higiene oral con clorhexidina: una recomendación única no sirve para todos»



In response to «Oral care with chlorhexidine: One size does not fit all»

Estimada Editora,

Agradecemos los comentarios de Llauro-Serra et al. en relación con el artículo «Actualización de las recomendaciones del proyecto Neumonía Zero» publicado en 2022 en *ENFERMERÍA INTENSIVA*¹. En respuesta a sus comentarios, quisiéramos realizar algunas aclaraciones.

Por un lado, creemos necesario matizar que la actualización de las recomendaciones de Neumonía Zero (NZ), junto con la del resto de Proyectos Zero (PZ), obedece al impacto negativo de la pandemia SARS-CoV-2 sobre la aplicación de las recomendaciones de los PZ y las tasas de infección controladas en las unidades de cuidados intensivos (UCI)², así como a la necesidad de revisar y adaptar las recomendaciones realizadas en el año 2011. En estas recomendaciones, y como parte del *bundle* de NZ, ya se incluía la medida de la higiene oral con clorhexidina en los pacientes intubados, habiendo demostrado su eficacia, a nivel nacional, en la disminución de las tasas de neumonía asociada a la ventilación mecánica (NAV) en las UCI³.

Por otro lado, continuamos apoyando la realización de la higiene bucal con clorhexidina al 0,12-0,2% para prevenir la NAV en el paciente crítico. Esencialmente porque, tal y como se evidencia en una revisión sistemática y metaanálisis reciente que incluye 10 ensayos clínicos aleatorizados (ECA)⁴, la clorhexidina, incluso a dosis bajas como la recomendada, previene la NAV en pacientes en estado

crítico, no mostrando ningún efecto adverso sobre las tasas de mortalidad. En concreto, la aplicación oral de clorhexidina redujo la incidencia de NAV (RR: 0,73 [IC 95%: 0,55-0,97]) y no mostró un aumento en la mortalidad por todas las causas (RR: 1,13 [IC 95%: 0,96-1,32])⁴.

Efectivamente, tal y como reconocemos en el documento de Proyecto de NZ⁵, el uso de clorhexidina no está exento de efectos adversos. No obstante, estos no se limitan a los pacientes intubados con VM, observándose irritación de la mucosa bucal en solo el 10% de los tratados con clorhexidina al 2%, dosis más elevada de la recomendada.

En relación con lo argumentado respecto al aumento del riesgo de mortalidad asociado a la higiene oral con antisépticos, como se ha mencionado previamente, no se ha encontrado ningún ECA que haya evidenciado la asociación entre la higiene bucal con clorhexidina y tasas de mortalidad más altas. Cabe mencionar también, que el estudio de cohorte citado por los autores para argumentar esta asociación⁶ incluye a pacientes de todo el hospital, no obteniendo dicha asociación en pacientes de la UCI con VM, población a la que dirigimos esta recomendación, sino en pacientes neurológicos hospitalizados. Además, no se puede obviar el alto riesgo de sesgo de este tipo de estudios a la hora de interpretar los resultados.

Por tanto, y teniendo en cuenta el efecto beneficioso evidenciado de la clorhexidina sobre la prevención de la NAV en pacientes en estado crítico, consideramos que eliminarla del *bundle* de NZ situaría a los hospitales en un dilema sobre qué usar para la higiene oral en lugar de la clorhexidina.

Agradecemos el interés mostrado en nuestro artículo, a través del envío de su carta, aunque no compartimos el título de la misma, ya que solo recomendamos su utilización en los pacientes críticos que precisan VM, en los que está demostrada su efectividad. Por otro lado, los argumentos aportados en contra de la clorhexidina en la higiene bucal son ya conocidos y discutidos en la literatura científica. Al igual que el resto de fármacos que se administran a los pacientes con intención de prevenir infecciones, es necesario valorar siempre los pros y los contras de su administración. Es por ello que, después de realizar una exhaustiva revisión de la literatura y valorar las ventajas de la clorhex-