

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

EFICACIA DE LAS ESTRATEGIAS PARA LA PREVENCIÓN DE NEUMONÍA ASOCIADA A LA  
VENTILACIÓN MECÁNICA: REVISIÓN SISTEMÁTICA Y META ANÁLISIS

TESIS QUE PRESENTA

DR. CARLOS EDUARDO CONTRERAS GARCÍA

PARA OBTENER EL DIPLOMA

EN LA ESPECIALIDAD EN

MEDICINA INTERNA

ASESOR

DR. HAIKO NELLEN HUMMEL

MÉXICO, D.F.

FEBRERO 2014



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**

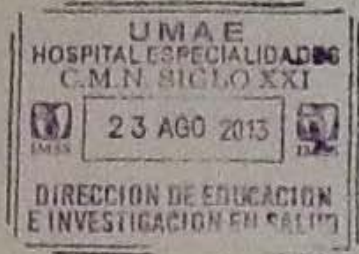


**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



A handwritten signature in black ink, appearing to be "Diana G. Menez Diaz".

DOCTORA  
DIANA G. MENEZ DIAZ  
JEFE DE LA DIVISION DE EDUCACION EN SALUD  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

A handwritten signature in black ink, appearing to be "Haiko Nellen Hummel".

DOCTOR  
HAIKO NELLEN HUMMEL  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE MEDICINA INTERNA  
Y ASESOR DE TESIS  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI



**Dirección de Prestaciones Médicas**  
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud  
Coordinación de Investigación en Salud



"2013, Año de la Lealtad Institucional y Centenario del Ejército Mexicano"

**Dictamen de Autorizado**

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3601  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL MARQUEO SERRALLONA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI,  
D.F. SUR

FECHA 05/07/2013

**DR. HAIKO NELLEN HUMMEL**

**P R E S E N T E**


Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

**Estrategias para la prevención de neumonía asociada a la ventilación mecánica: revisión sistemática y meta análisis**

que usted sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A\_U\_T\_O\_R\_I\_Z\_A\_D\_O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2013-3601-177

ATENTAMENTE

  
**DR. CARLOS FREDY CUEVAS GARCÍA**  
Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3601

**IMSS**

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

## INDICE

Hoja de datos	3
Resumen	4
Antecedentes	5
Justificación	10
Pregunta de investigación	10
Objetivos	10
Metodología	11
Aspectos bioéticos	13
Resultados	14
Discusión	27
Conclusiones	27
Bibliografía	28
Anexos	30

## HOJA DE DATOS

<b>1. Datos del alumno</b>
Contreras García Carlos Eduardo Universidad Nacional Autónoma de México Facultad de Medicina Medicina Interna Matrícula 98380940
<b>2. Datos de los asesores</b>
Nellen Hummel Haiko Rivas Ruíz Rodolfo
<b>3. Datos de la tesis</b>
“Eficacia de las estrategias para la prevención de neumonía asociada a la ventilación mecánica: revisión sistemática y meta análisis” 31 p 2014

## RESUMEN

**Antecedentes:** Las infecciones nosocomiales (IN) son un reto para los sistemas de salud en el ámbito nacional e internacional. Las IN más frecuentes, a nivel mundial, son: la neumonía asociada a la ventilación mecánica (NAVVM), las infecciones del torrente sanguíneo asociadas a líneas intravasculares y las infecciones de vías urinarias asociadas a catéter. En México la IN más frecuente es la NAVVM representando el 33% de todas las infecciones, con una mortalidad de 7.8%. Esta infección tiene un impacto negativo en la morbilidad, mortalidad y costos de la atención médica. Tenemos conocimiento de los mecanismos patogénicos y factores de riesgo asociados a su desarrollo, y es por esto que se han propuesto una gran cantidad de estrategias para prevenir su desarrollo y disminuir la mortalidad asociada.

**Justificación:** Sabemos que existen y se ha estudiado independientemente múltiples estrategias que buscan disminuir la incidencia y mortalidad asociadas a esta patología, por lo que sintetizar la evidencia sobre la eficacia de estas intervenciones sería un apoyo para los clínicos en la toma de decisiones con el paciente y para los administradores en la asignación de recursos, motivo por el cual proponemos realizar una revisión sistemática y meta análisis.

**Objetivo:** Evaluar la eficacia de las estrategias de prevención en pacientes con ventilación mecánica para reducir la mortalidad por neumonía asociada a la ventilación mecánica.

**Metodología:** Se realizará una revisión sistemática con meta análisis, siguiendo las recomendaciones de la colaboración Cochrane. Se incluirán ensayos clínicos aleatorizados y revisiones sistemáticas con meta análisis sobre estrategias de prevención de neumonía asociada a la ventilación mecánica, que sean identificadas en las siguientes bases de datos: Cochrane acute respiratory infections group, infectious disease group trials register, MEDLINE, EMBASE, CINAHL, LILACS y Google scholar. Para evitar excluir estudios importantes, adicionalmente, se realizará una búsqueda manual y se revisarán las referencias de los artículos incluidos. Para valorar la calidad metodológica se empleará la herramienta de la colaboración Cochrane para evaluar el riesgo de sesgo y se extraerán datos con una lista de verificación modificada. Se evaluará la heterogeneidad de los estudios, se elaborarán gráficos Forest y gráficos Funnel empleando el software Review Manager 5.2 de la colaboración Cochrane.

**Resultados:** Identificamos 60 meta análisis candidatos a evaluación, se excluyeron 34 meta análisis por encontrarse duplicados, se incluyeron 26 meta análisis en la revisión. Se calcularon las diferencias de riesgo para neumonía asociada a la ventilación mecánica y mortalidad. El uso de antibióticos tópicos y sistémicos profilácticos, clorhexidina tópica, posición corporal a 45° y aspiración de secreciones subglóticas redujeron el riesgo de neumonía asociada a la ventilación mecánica en un 20% (NNT 5), 9% (NNT 11), 8% (NNT 16) y 6% (NNT 10) respectivamente. Los antibióticos tópicos y sistémicos son la única estrategia que disminuye el riesgo de mortalidad en 4% con un NNT 25. El resto de las intervenciones no tienen ningún efecto sobre el riesgo de neumonía asociada a la ventilación mecánica y la mortalidad.

**Conclusiones:** Los resultados de esta revisión demuestran que existe el máximo nivel de evidencia para recomendar el uso de antibióticos tópicos y sistémicos profilácticos, clorhexidina tópica, posición corporal a 45° y aspiración de secreciones subglóticas para la prevención de neumonía asociada a la ventilación mecánica, y demostró que los antibióticos tópicos y sistémicos son la única estrategia que disminuye el riesgo de mortalidad.

## ANTECEDENTES

### Infecciones nosocomiales

Las infecciones nosocomiales (IN) son un reto para los sistemas de salud en el ámbito nacional e internacional<sup>1-3</sup>. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha reportado una prevalencia de IN del 8.7% a nivel internacional, datos obtenidos de una encuesta realizada en 55 hospitales de 14 países representativos en 4 regiones de la organización. Las infecciones más frecuentemente reportadas fueron las de herida quirúrgica, infecciones de vías urinarias e infecciones de vías respiratorias inferiores en dicho estudio<sup>4</sup>. Las IN tienen efectos importantes sobre los costos de la atención médica<sup>5,6</sup> y la mortalidad hospitalaria<sup>1,4,7</sup>.

En los Estados Unidos de América los centros para el control y la prevención de enfermedades (CDC, por sus siglas en inglés) son la institución de salud pública encargada de vigilar, cuantificar y reportar las estadísticas en relación a IN, así como de emitir guías de práctica clínica para su prevención y control<sup>8,9</sup>. Lamentablemente en países en vías de desarrollo los sistemas de vigilancia epidemiológica no han proporcionado la información necesaria, por lo que hemos carecido de estadísticas confiables sobre el tema. Partiendo de esta necesidad la Comunidad Científica Internacional de Control de Infecciones Nosocomiales (INICC, por sus siglas en inglés), desde el año 2002, ha reunido investigadores de más de 36 naciones para colaborar en la elaboración de estadísticas que permitan conocer el fenómeno con mayor precisión y a partir de este conocimiento faciliten la toma de decisiones en los países en vías de desarrollo<sup>10</sup>. En su último reporte, del período 2004-2009, la INICC publicó un número acumulado de IN asociadas a dispositivos invasivos de 26,593, de las cuales: 12,395 correspondieron a neumonía asociada a la ventilación mecánica (NAVVM), 7,603 a infecciones del torrente sanguíneo asociadas a líneas intravasculares y 6,595 a infecciones de vías urinarias asociadas a catéter<sup>11</sup>.

Al comparar los últimos cuatro reportes de la INICC, se observó una disminución en la tasa de infecciones del torrente sanguíneo asociadas a líneas intravasculares y de infecciones de vías urinarias asociadas a catéter. En relación a la NAVVM se había observado una tendencia a la reducción de la tasa, sin embargo en el último reporte del año 2012 se presentó un incremento en relación a la del año 2010 de 13.6 a 15.8 infecciones por 1000 días de dispositivo<sup>12</sup> (Tabla 1). Enfatizamos este aspecto ya que de



las tres infecciones reportadas por la INICC la NAVM fue la única en presentar un incremento en la tasa respecto a la información del 2010.

**TABLA 1. Tasa de infecciones nosocomiales seleccionadas para los años 2006, 2008, 2010 y 2012. INICC<sup>12</sup>.**

<b>Año de publicación</b>	<b>2006</b>	<b>2008</b>	<b>2010</b>	<b>2012</b>
Número de países participantes	8	18	25	36
<b>Infección del torrente sanguíneo</b> Tasa por 1000 días catéter	12.5	9.2	7.6	6.8
<b>NAVM</b> Tasa por 1000 días dispositivo	24.1	19.5	13.6	15.8
<b>Infección de vías urinarias</b> Tasa por 1000 días dispositivo	8.9	6.5	6.3	6.3

En México la información epidemiológica nacional respecto a IN es escasa. De acuerdo a un estudio transversal realizado en 54 hospitales de segundo nivel de atención del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), el Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE) y los Servicios Estatales de Salud (SESA), publicado en el sitio web de la Dirección General de Evaluación del Desempeño de la Secretaría de Salud, la prevalencia de IN fue del 21%, siendo la neumonía nosocomial la principal infección detectada (33%), seguida de las infecciones de vías urinarias (24.6%), infecciones de herida quirúrgica (15.5%) y bacteriemia primaria<sup>13</sup> (5.8%), datos concordantes con otras publicaciones mexicanas en hospitales de tercer nivel de atención<sup>14</sup>.

## Neumonía asociada a la ventilación mecánica

La NAVM se refiere a la infección del parénquima pulmonar que se desarrolla después del inicio de la intubación orotraqueal y al menos 48 horas de ventilación mecánica<sup>15</sup>, clínicamente caracterizada por fiebre, leucocitosis o leucopenia, secreciones purulentas y un infiltrado en la radiografía de tórax, sin embargo estos datos son insuficientes para establecer el diagnóstico de certeza por lo que se han desarrollado escalas diagnósticas para auxiliar al clínico en esta tarea<sup>16</sup>.

Esta complicación ocupa un lugar importante en la epidemiología nacional e internacional, con una incidencia del 46%, mortalidad cruda del 25% y exceso de mortalidad cruda del 15.2% a nivel mundial<sup>11,12</sup>. En México la incidencia es del 33% y la mortalidad por neumonía nosocomial, sin especificar su relación con ventilación mecánica, se ha reportado en 7.8%<sup>13</sup>, convirtiéndola en la infección nosocomial más frecuente en el territorio nacional y el reto más grande para los epidemiólogos y clínicos al cuidado de pacientes con respiración artificial.

El conocimiento de la patogénesis de la NAVM ha sido fundamental para el desarrollo de estrategias específicas que permitan disminuir el riesgo de esta infección en los pacientes sometidos a respiración artificial. La vía aérea inferior es estéril, gracias a los múltiples mecanismos de defensa que impiden la entrada de microorganismos. Se han descrito cuatro principales<sup>17,18</sup>: a) barreras anatómicas, b) reflejo tusígeno, c) moco y d) depuración mucociliar. Estos no son los únicos elementos de defensa, por debajo de los bronquiolos terminales, los macrófagos alveolares, los leucocitos, el complemento, las inmunoglobulinas y la lactoferrina juegan un papel decisivo en el control de microorganismos que han logrado acceder a esta región de la vía aérea<sup>19</sup>, mediante la activación de la respuesta inmune celular, la presentación de antígenos, la opsonización y la fagocitosis.

En los pacientes con ventilación mecánica un conjunto de factores comprometen los mecanismos de defensa del huésped, entre estos podemos citar: enfermedad grave<sup>20</sup>, comorbilidades, desnutrición que afecta el funcionamiento inmunológico<sup>21</sup>, intubación orotraqueal que altera el reflejo tusígeno, compromete la depuración mucociliar y provee a los microorganismos de una entrada directa a la vía aérea inferior<sup>22</sup>.

Se han descrito 4 rutas para el desarrollo de NAVM: 1) aspiración de secreciones orofaríngeas, 2) extensión directa de una infección contigua, 3) inhalación de aire contaminado y 4) transmisión hematógena<sup>22,23</sup>. Para las NAVM endémicas el mecanismo

de infección más importante es la aspiración o microaspiración de microorganismos orofaríngeos hacia los bronquios distales. Uno de los eventos más importantes en la patogénesis de la enfermedad es la colonización de la orofaringe por bacterias Gram-positivas y Gram-negativas, situación que ocurre en la totalidad de los pacientes que requieren de intubación orotraqueal y respiración artificial<sup>22</sup>.

Han sido identificados una gran cantidad de factores de riesgo para el desarrollo de NAVM. Estos se pueden clasificar en factores de riesgo modificables y no modificables y en aquellos relacionados al paciente y relacionados al tratamiento<sup>24</sup>. A continuación se presenta la tabla 2 con los factores de riesgo para NAVM y la razón de momios para cada uno de ellos.

**TABLA 2. Factores de riesgo para neumonía asociada a la ventilación mecánica<sup>24</sup>**

Factor de riesgo	Razón de momios (IC 95%)
<b>Factores de riesgo no modificables</b>	
Relacionados al paciente	
EPOC	1.9 (1.4-2.6)
	18.3 (3.8-89.8)
Índice de falla orgánica > 2	10.2 (4.5-23)
Edad > 60 años	5.1 (1.9-14.1)
Coma	40.3 (3.3-423.1)
Síndrome de insuficiencia respiratoria aguda	9.7 (1.6-59.2)
Traumatismo craneoencefálico	5.2 (0.9-30.3)
Género masculino	2 (1.5-2.7)
Relacionados a la intervención	
Neurocirugía	10 (1.6-64.9)
Cirugía torácica	2.16
Monitor de presión intracraneal	4.2 (1.7-10.5)
Traslados fuera de la UCI	3.8 (2.8-5.5)
Reintubación	5.94 (1.27-22.71)
<b>Factores de riesgo modificables</b>	
Relacionados a la intervención	
Uso de antagonistas de los receptores H2	2.5 (1.2-5)
	2.33
Uso de antiácidos	20
Uso de sucralfato	3.44
Cambios del circuito cada 24 hr, comparado con cada 48	2.3 (1.2-4.7)

hr	3.1 (1.4-6.9)
Uso de antimicrobianos	2.3
	0.1 (0.01-0.7)
	2.9 (1.3-6.6)
Posición supina	31.2 (3.3-294.8)
Recepción de nutrición enteral	5.3 (1.2-22.6)
Aspiración subglótica fallida	4.2 (1.1-15.9)
Presión del globo de la cánula endotraqueal < 20 cm H2O	3.1 (2.2-4.5)
Traqueostomía	1.9 (1.4-2.5)
Tratamiento con aerosol	

### Estrategias para la prevención de NAVM

El conocimiento de la patogénesis y los factores de riesgo participantes en el desarrollo de NAVM, ha permitido la implementación y evaluación de múltiples estrategias de prevención para esta infección, las cuales se presentan en las tablas 3 y 4.

**TABLA 3. Estrategias de prevención de NAVM reportadas en la literatura<sup>24-26</sup>**

Estrategia de prevención	Reducción del riesgo de NAVM	Reducción del riesgo de mortalidad
Posición del paciente*	78% (IC 95% 7-95)	35% (IC 95% -47 a -71)
Aspiración de secreciones subglóticas*	43% (IC 95% -1 a 68)	-9% (IC 95% -63 a 28)
Cánulas endotraqueales cubiertas de plata*	34% (IC 95% 1-68)	-14% (IC 95% -34 a 3)
Descontaminación oral con clorhexidina*	-8% (IC 95% -127 a 48)	-29% (IC 95% -106 a 19)
Descontaminación selectiva digestiva <sup>#</sup>	0.45% (IC 95% 0.28-0.62)	ND
Valoración diaria de extubación <sup>&amp;</sup>	Disminución	Posible disminución
Control estricto de la sedación <sup>&amp;</sup>	Posible disminución	Posible disminución

(#) referencia 24, (\*) referencia 25, (&) referencia 26  
 ND= información no disponible

**TABLA 4. Estrategias de prevención de NAVM reportadas en revisiones narrativas<sup>27</sup>**

Probióticos
Evitar cambios de los circuitos de ventilación mecánica
Filtros bacterianos
Antimicrobianos profilácticos
Ventilación mecánica no invasiva
Evitar traslados intrahospitalarios innecesarios

## **JUSTIFICACIÓN**

En México la NAVM es la principal IN con una incidencia del 33% y una mortalidad del 7.8% de acuerdo al último informe de la Secretaría de Salud en la materia<sup>13</sup>, esta enfermedad tiene un efecto negativo sobre la morbilidad, mortalidad y los costos de la atención médica<sup>4</sup>. Tenemos un conocimiento amplio de los mecanismos patogénicos y los factores de riesgo implicados en su desarrollo<sup>24</sup>. Sabemos que existen y se ha estudiado independientemente múltiples estrategias<sup>24-26</sup> que buscan disminuir la incidencia y mortalidad asociadas a esta patología, por lo que sintetizar la evidencia sobre la eficacia de estas intervenciones sería un apoyo para los clínicos en la toma de decisiones con el paciente y para los administradores en la asignación de recursos, motivo por el cual proponemos realizar una revisión sistemática y meta análisis.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es la eficacia de las estrategias profilácticas para reducir la incidencia y mortalidad por neumonía asociada a la ventilación mecánica?

## **OBJETIVO PRINCIPAL**

Determinar la eficacia de las estrategias profilácticas para reducir la mortalidad por neumonía asociada a la ventilación mecánica.

## **OBJETIVO SECUNDARIO**

Determinar la eficacia de las estrategias profilácticas para reducir la incidencia de neumonía asociada a la ventilación mecánica.

## **METODOLOGÍA**

Diseño: Revisión sistemática y meta análisis.

La revisión sistemática se elaborará siguiendo las recomendaciones de la colaboración Cochrane expuestas en el Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (28) y empleando el software Review Manager 5.2.

Criterios para incluir estudios en esta revisión:

- Tipos de estudio:
  - Ensayos clínicos aleatorizados sobre estrategias de prevención de neumonía asociada a la ventilación mecánica.
  - Revisiones sistemáticas con meta análisis sobre estrategias de prevención de neumonía asociada a la ventilación mecánica.
- Tipo de participantes:
  - Pacientes adultos y niños, hospitalizados, con ventilación mecánica cuya indicación no sea infección de vías respiratorias.
- Tipos de intervención:
  - Lavado de manos.
  - Posición del paciente.
  - Aspiración de secreciones subglóticas.
  - Cánulas endotraqueales cubiertas con plata.
  - Descontaminación oral con clorhexidina.
  - Descontaminación selectiva digestiva.
  - Valoración diaria de extubación.
  - Control estricto de la sedación.
  - Probióticos.
  - Evitar cambios de los circuitos de ventilación mecánica.
  - Filtros bacterianos.
  - Antimicrobianos profilácticos.
  - Ventilación mecánica no invasiva.
  - Evitar traslados intrahospitalarios innecesarios.
- Tipos de desenlace
  - Desenlace primario: incidencia o prevalencia de NAVM, mortalidad.

- Desenlaces secundarios: duración de la ventilación mecánica, duración de la estancia hospitalaria, duración de la estancia en la unidad de cuidados intensivos, efectos adversos de las intervenciones.

Estrategias de búsqueda:

- Búsqueda electrónica: dos revisores de forma independiente realizarán escrutinio en bases de datos para inclusión, evaluación de calidad metodológica y extracción de datos de los estudios.
  - Bases de datos
    - Cochrane:
      - Cochrane central register of controlled trials.
      - Cochrane database of systematic reviews.
      - Cochrane methodology reviews.
      - Cochrane acute respiratory infections group, infectious disease group trials register.
    - MEDLINE a través de OVID.
    - EMBASE a través de OVID.
    - LILACS a través de OVID.
    - Google scholar.
  - Mecanismo de búsqueda basado en palabras MeSH (Medical Subject Headings) en el caso de Medline. Se muestra esta estrategia en la tabla 5.

**TABLA 5. Estrategia de búsqueda para Medline**

Palabra PIOS	
Patients (pacientes)	Artificial respiration AND
Interventions (intervenciones)	Semirecumbent patient position OR head-of-bed elevation OR subglottic aspiration OR continuous aspiration of subglottic secretions OR silver-coated tubes OR silver-coated endotracheal tubes OR oral care with chlorhexidine OR chlorhexidine oropharyngeal decontamination OR selective digestive decontamination OR daily assessment of readiness to wean OR daily interruption of sedation OR probiotics AND
Outcomes (desenlaces)	Pneumonia OR mortality
Study design (tipo de estudio)	Randomized controlled trial OR meta analysis

- Se empleará una combinación de los vocabularios controlados o thesaurus con un amplio rango de términos libres (free-text) para asegurar la inclusión de todos los estudios relevantes.

- Búsqueda manual:
  - Se realizará escrutinio manualmente a revistas de terapia intensiva, infectología y medicina interna que pudieran contener artículos relevantes.
  - Se contactará a expertos en terapia intensiva, infectología y medicina interna para obtener artículos relevantes.
- Listas de referencia:
  - Las referencias de los artículos originales relevantes y revisiones sistemáticas se emplearán para complementar la búsqueda.
- Idiomas:
  - Se incluirán todas las búsquedas relevantes, independientemente del idioma. Los artículos en idiomas diferentes al español e inglés serán traducidos en su sección metodológica y de resultados con recursos locales.

#### Evaluación de la calidad metodológica de los estudios:

- Para la evaluación de la calidad metodológica de los ensayos clínicos incluidos en esta revisión se empleará la herramienta de la Colaboración Cochrane para evaluar el riesgo de sesgo (Anexo 1).

#### Extracción de los datos:

- En la extracción de datos se empleará una lista de verificación modificada con base en la publicada por la Colaboración Cochrane (Anexo 2), la cual se elaborará de forma electrónica.

### **ASPECTOS BIOÉTICOS**

Este proyecto no requiere carta de consentimiento informado dado que será un estudio analítico, no realizado en humanos.

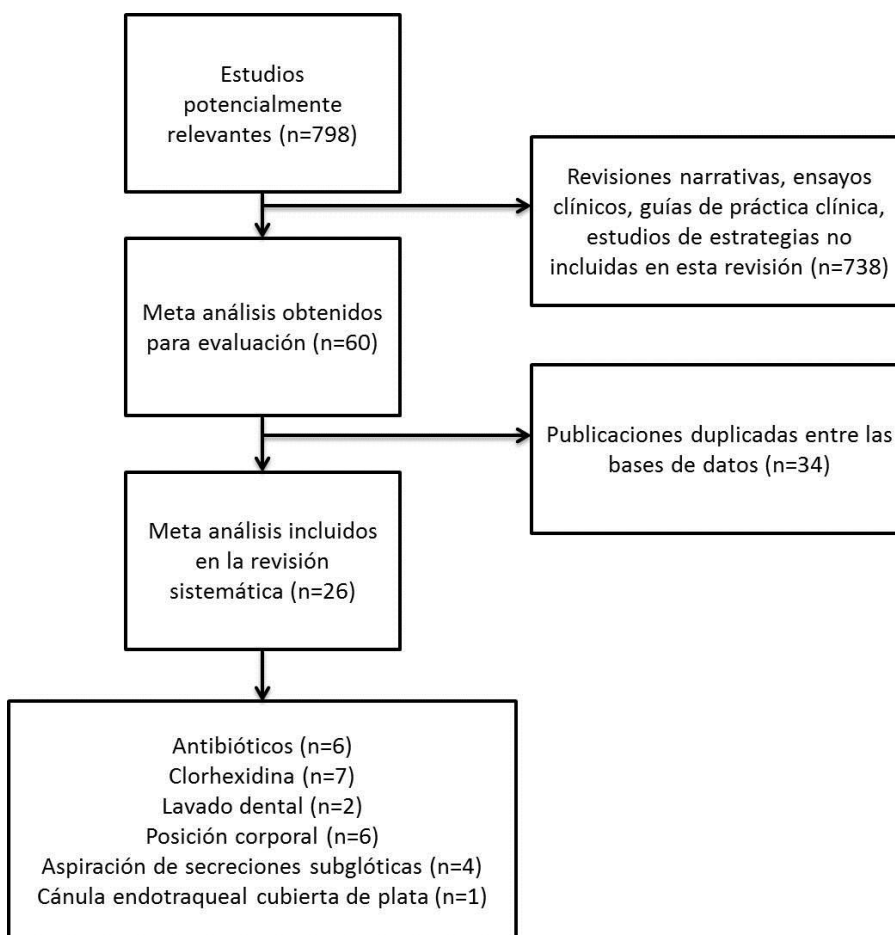


## RESULTADOS

### Características de los estudios

En la búsqueda inicial se identificaron 798 estudios potencialmente relevantes (Figura 1). De estos estudios, 738 fueron excluidos por tratarse de revisiones narrativas, guías de práctica clínica, ensayos clínicos o meta análisis de estrategias no incluidas en esta revisión. Identificamos 60 meta análisis candidatos a evaluación, de los cuales 34 fueron excluidos por encontrarse duplicados. Obtuvimos una muestra final de 26 meta análisis: seis evaluaban el uso de antibióticos tópicos y sistémicos, siete el uso de clorhexidina tópica, dos el cepillado dental, seis la posición corporal, cuatro la aspiración de secreciones subglóticas y uno el empleo de cánulas endotraqueales cubiertas de plata para la prevención de NAVM y disminución de la mortalidad. Describimos las características de los meta análisis incluidos en la tabla 6.

**FIGURA 1. Procedimiento de selección de estudios que cumplieron los criterios de inclusión**



**TABLA 6. Características de los meta análisis incluidos en esta revisión**

Antibióticos profilácticos				
Referencia	Estudios incluidos (M/IVR)	Selección de estudios (diseño, intervención, población, desenlaces, otros)	Mortalidad	NAVM
D'Amico, 2009 <sup>29</sup>	17/16	ECA Profilaxis antibiótica Adultos en la UCI IVR y mortalidad	RM 0.75 (0.65-0.87)	RM 0.28 (0.20-0.38)
D'Amico, 1998 <sup>30</sup>	17/16	ECA Antibióticos profilácticos Adultos en la UCI (no seleccionados) IVR y mortalidad	RM 0.80 (0.69-0.93)	RM 0.35 (0.29-0.41)
Hurley, 1995 <sup>31</sup>	26/26	No especificado	RM 0.86 (0.74-0.99)	RM 0.35 (0.30-0.42)
Kollef, 1994 <sup>32</sup>	16/14	ECA DSD Adultos en la UCI Mortalidad	RD 0.019 (-0.016-0.054)	RD 0.145 (0.116-0.174)
Heyland, 1994 <sup>33</sup>	24/20	ECA DSD Adultos en la UCI Mortalidad, neumonía y estancia en la UCI	RR 0.87 (0.79-0.97)	RR 0.46 (0.39-0.56)
SDD Group, 1993 <sup>34</sup>	23/22	ECA DSD Adultos en la UCI IVR y mortalidad	RM 0.90 (0.79-1.04)	RM 0.37 (0.31-0.43)
Clorhexidina				
Referencia	Estudios incluidos (M/IVR)	Selección de estudios (diseño, intervención, población, desenlaces, otros)	Mortalidad	NAVM
Balamurugan, 2012 <sup>35</sup>	7/9	ECA Clorhexidina (distintas concentraciones) IVR y mortalidad Criterios clínicos y radiológicos de neumonía Intubación > 48 hr en la UCI	RR 1.02 (0.83-1.26)	RR 0.60 (0.47-0.76)
Zamora, 2011 <sup>36</sup>	0/10	ECA Clorhexidina (distintas concentraciones) Adultos en la UCI IVR	ND	RR 0.72 (0.59-0.87)
Pileggi, 2011 <sup>37</sup>	0/11	ECA Clorhexidina (distintas concentraciones) Adultos en la UCI NAVM	ND	RR 0.73 (0.63-0.84)
Tantipong, 2008 <sup>38</sup>	0/2	ECA Clorhexidina al 2% Adultos en la UCI NAVM	ND	RR 0.53 (0.31-0.90)

Chlebicki, 2007 <sup>39</sup>	0/7	ECA Clorhexidina (distintas concentraciones) Adultos en la UCI NAVM	ND	RR 0.74 (0.56-0.96)
Chan, 2007 <sup>40</sup>	7/7	ECA Antisépticos orales (múltiples) Adultos en la UCI IVR y mortalidad	RR 0.96 (0.69-1.33)	RR 0.56 (0.39-0.81)
Pineda, 2006 <sup>41</sup>	4/4	ECA Clorhexidina (distintas concentraciones) Adultos en la UCI IVR y mortalidad (desenlace secundario)	RM 0.77 (0.28-2.11)	RM 0.53 (0.27-1.05)
Lavado dental				
Referencia	Estudios incluidos (M/IVR)	Selección de estudios (diseño, intervención, población, desenlaces, otros)	Mortalidad	NAVM
Alhazzani, 2013 <sup>42</sup>	0/4	ECA Cuidados orales que incluyeran lavado dental comparado con otra estrategia o control Adultos en la UCI NAVM Estancia hospitalaria y mortalidad (secundarios)	ND	RR 0.77 (0.5-1.21)
Gu, 2012 <sup>43</sup>	0/4	ECA Cuidados orales con lavado dental (independientemente del abordaje y el antiséptico empleado) Adultos en la UCI NAVM	ND	RR 0.77 (0.5-1.21)
Posición corporal				
Referencia	Estudios incluidos (M/IVR)	Selección de estudios (diseño, intervención, población, desenlaces, otros)	Mortalidad	NAVM
Alexiou, 2009 <sup>44</sup>	45° vs supino (3/3)  Prono vs supino (4/4)	ECA Posición decúbito prono o posición a 45° comparada con decúbito supino Adultos en la UCI NAVM, mortalidad, estancia en la UCI, duración de ventilación mecánica	45° vs supino OR 0.86 (0.54-1.37)  Prono vs supino OR 0.92 (0.72-1.18)	45° vs supino OR 0.47 (0.27-0.82)  Prono vs supino OR 0.80 (0.60-1.08)

Kopterides, 2009 <sup>45</sup>	4/3	ECA Posición decúbito prono Adultos en la UCI con insuficiencia respiratoria hipoxémica Mortalidad, duración de ventilación mecánica, estancia hospitalaria, NAVM y neumotórax	OR 0.97 (0.77-1.22)	OR 0.81 (0.60-1.10)
Tiruvoipati, 2008 <sup>46</sup>	4/4	ECA Posición decúbito prono comparada con decúbito supino Adultos en la UCI con lesión pulmonar aguda o síndrome de insuficiencia respiratoria aguda Mortalidad Oxigenación, NAVM, duración de VM, estancia hospitalaria	OR 0.98 (0.74-1.30)	OR 0.78 (0.46-1.32)
Sud, 2008 <sup>47</sup>	7/6	ECA Posición decúbito prono Adultos o niños con insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica Mortalidad, oxigenación, NAVM, duración de VM, número de días libres de ventilación	RR 0.97 (0.85-1.11)	RR 0.81 (0.66-0.99)
Alsaghir, 2008 <sup>48</sup>	3/3	ECA Posición decúbito prono comparada con decúbito supino Adultos con síndrome de insuficiencia respiratoria aguda Mortalidad, oxigenación, duración de VM, NAVM	OR 0.95 (0.71-1.28)	OR 0.78 (0.40-1.51)
Abrough, 2008 <sup>49</sup>	5/5	ECA Posición decúbito prono comparada con decúbito supino Adultos y niños con lesión pulmonar aguda o síndrome de insuficiencia respiratoria aguda Mortalidad Oxigenación, NAVM (secundarios)	OR 0.97 (0.77-1.22)	OR 1.01 (0.71-1.43)
Aspiración de secreciones subglóticas				
Referencia	Estudios incluidos (M/IVR)	Selección de estudios (diseño, intervención, población, desenlaces, otros)	Mortalidad	NAVM

Frost, 2013 <sup>50</sup>	4/9	ECA Aspiración de secreciones subglóticas Adultos en la UCI NAVM, duración de VM, mortalidad en UCI y hospitalaria	RR 0.96 (0.81-1.12)	RR 0.52 (0.42-0.65)
Leasure, 2012 <sup>51</sup>	9/10	ECA Aspiración de secreciones subglóticas Adultos en la UCI NAVM y mortalidad Duración de la VM, estancia en UCI y estancia hospitalaria	RR 0.91 (0.80-1.05)	RR 0.52 (0.43-0.64)
Muscedere, 2011 <sup>52</sup>	6/13	ECA Cánulas endotraqueales con aspiración de secreciones subglóticas Adultos en la UCI NAVM Estancia en UCI y estancia hospitalaria, duración de la VM, mortalidad, latencia para el primer episodio de NAVM, uso de antibióticos	RR 0.97 (0.83-1.13)	RR 0.55 (0.46-0.66)
Wang, 2011 <sup>53</sup>	5/6	ECA Aspiración de secreciones subglóticas Adultos en la UCI NAVM Mortalidad, estancia en UCI y estancia hospitalaria, duración de la VM, latencia para el primer episodio de NAVM, seguridad	RR 1.00 (0.84-1.12)	RR 0.61 (0.46-0.79)
Cánula endotraqueal cubierta de plata				
Li, 2012 <sup>54</sup>	2/0	ECA Cánulas cubiertas de plata comparadas con cánulas estándar Adultos en la UCI NAVM y mortalidad	RR 1.14 (0.98-1.33)	ND
DSD, descontaminación selectiva digestiva; ECA, ensayos clínicos aleatorizados; IVR, infecciones de vías respiratorias; M, mortalidad; ND, no disponible; RD, diferencia de riesgos; RM, razón de momios; RR, riesgo relativo; UCI, unidad de cuidados intensivos; VM, ventilación mecánica				

### **Efecto de las intervenciones (meta análisis)**

En la tabla 7 se presenta un resumen del efecto de cada una de las estrategias estudiadas sobre los desenlaces principales: neumonía asociada a la ventilación mecánica y mortalidad.

**TABLA 7. Resumen del efecto de cada estrategia sobre el riesgo de NAVM y riesgo de muerte**

<b>Estrategia evaluada</b>	<b>Número de meta análisis incluidos</b>	<b>Diferencias de riesgo para NAVM (IC 95%)</b>	<b>Diferencias de riesgo para mortalidad (IC 95%)</b>
Antibióticos profilácticos	6	<b>-0.20 (-0.25, -0.15)</b>	<b>- 0.04 (-0.06, -0.02)</b>
Clorhexidina	7	<b>-0.09 (-0.17, -0.02)</b>	0.0 (-0.02, 0.02)
Lavado dental	2	-0.08 (-0.20, 0.05)	-0.04 (-0.10, 0.03)
Posición corporal Decúbito prono vs decúbito supino	6	-0.04 (-0.09, 0.01)	-0.02 (-0.06, 0.02)
Posición corporal Posición a 45° vs decúbito prono	6	<b>-0.06 (-0.10, -0.01)</b>	ND
Aspiración de secreciones subglóticas	4	<b>-0.10 (-0.13, -0.07)</b>	-0.01 (-0.04 a 0.02)
Cánula endotraqueal cubierta de plata	1	ND	1.14 (-0.98 a 1.33)

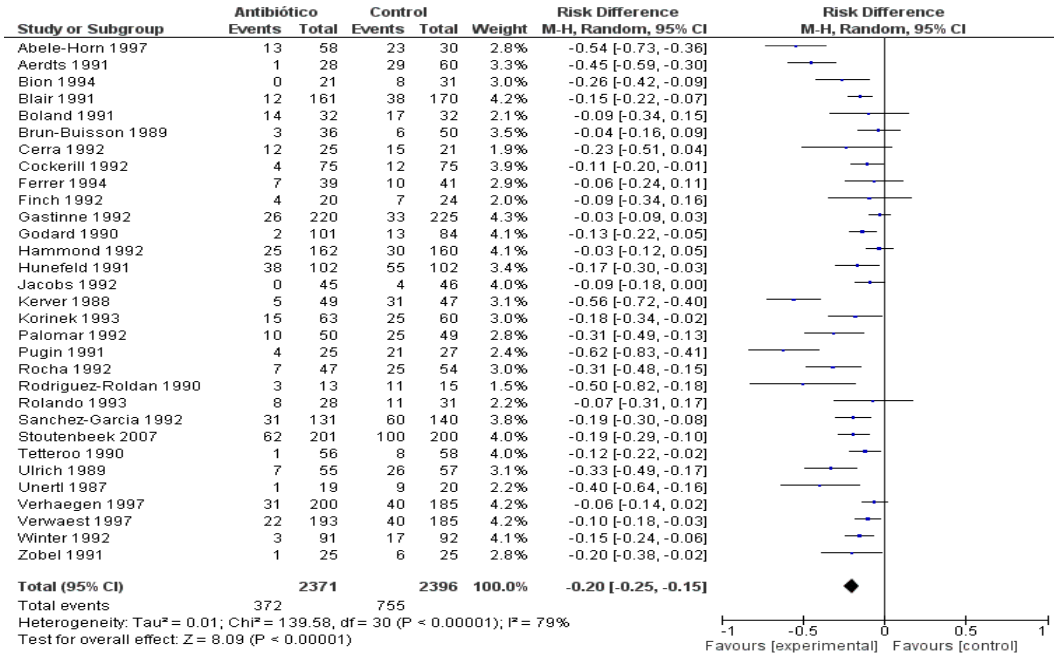
Efecto de los antibióticos en la reducción del riesgo de neumonía asociada a la ventilación mecánica.

Para la evaluación de ésta estrategia se incluyeron 31 ensayos clínicos aleatorizados. Por existir heterogeneidad significativa ( $I^2$  79%) se realizó análisis por efectos aleatorios. Se distribuyeron 2371 pacientes en el grupo experimental y 2396 en el grupo control. Se presentaron 372 casos de neumonía asociada a la ventilación mecánica en el primero y 755 casos en el último. Demostrando una reducción del riesgo del 20% en el grupo experimental (RD -0.2, intervalo de confianza del 95% -0.25 a -0.15).

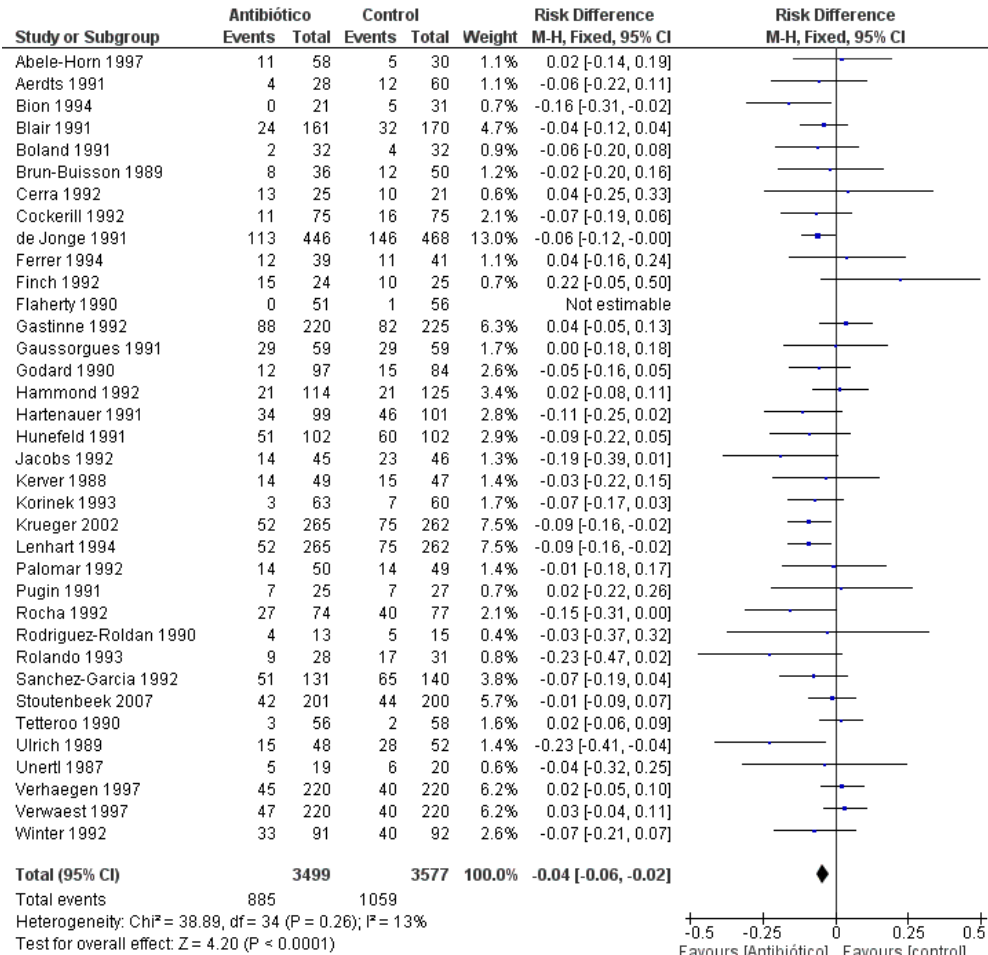
Efecto de los antibióticos en la reducción de la mortalidad.

Al evaluar el efecto sobre la mortalidad, se distribuyeron 3499 pacientes en el grupo de antibióticos sistémicos y tópicos y 3577 pacientes en el grupo control (extraídos de 35 ensayos clínicos). En este análisis la heterogeneidad no fue significativa ( $I^2$  13%) por lo que se realizó por efectos fijos. La diferencia de riesgos fue de -0.04 (4%) con un intervalo de confianza de -0.06 a -0.02. El número necesario a tratar (1/diferencia absoluta de riesgo) con antibióticos tópicos y sistémicos para prevenir una NAVM es de 5, y para prevenir una muerte es de 25.

Forest plot de la comparación: 1 Tratamiento antibiótico tópico y sistémico vs no profilaxis, desenlace: 1.2 Neumonía asociada a la ventilación mecánica.



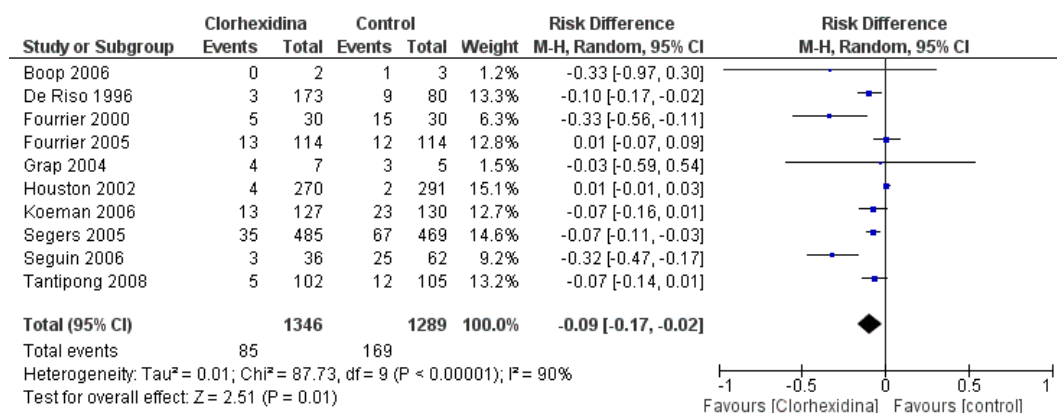
Forest plot de la comparación: 1 Tratamiento antibiótico tópico y sistémico vs no profilaxis, desenlace: 1.1 Mortalidad.



## Efecto de la clorhexidina en la reducción del riesgo de neumonía asociada a la ventilación mecánica.

Cuando se realizó la comparación de clorhexidina versus placebo (no profilaxis), se incluyeron 10 ensayos clínicos aleatorizados, con una población total de 2635 pacientes, de los cuales 1346 se encontraron en el grupo de clorhexidina y 1289 en el grupo control. Los estudios presentaron heterogeneidad significativa ( $I^2$  90%), por lo que se realizó un análisis por efectos aleatorios. La reducción del riesgo es del 9% (RD -0.09 IC 95% -0.17, -0.02). El número necesario a tratar es de 11.

Forest plot de la comparación: 2 Uso de clorhexidina tópica vs no profilaxis, desenlace: 2.2 Neumonía asociada a la ventilación mecánica.

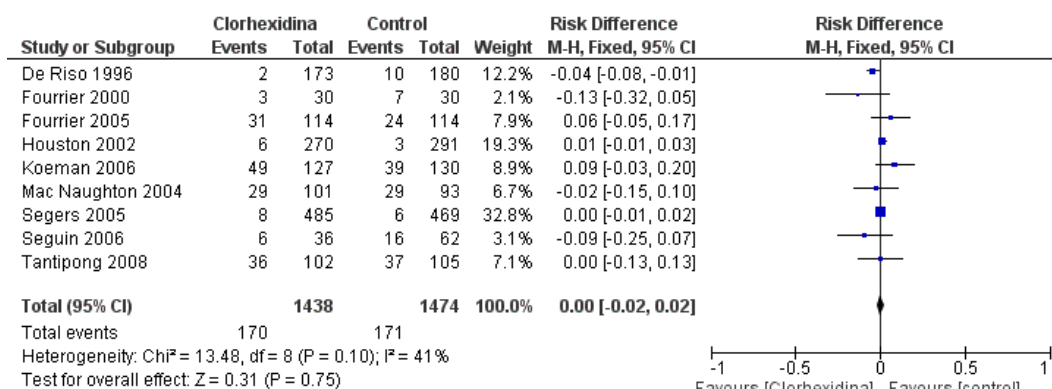


## Efecto de la clorhexidina en la reducción de la mortalidad.

Mil cuatrocientos treinta y ocho casos en el grupo experimental y 1474 casos en el grupo control se agruparon para evaluar el efecto de la clorhexidina sobre la mortalidad. Entre los estudios se identificó heterogeneidad moderada ( $I^2$  40%) por lo que el análisis se realizó por efectos fijos. El efecto global fue  $Z = 0.31$  ( $P = 0.75$ ),  $RD = 0.0$  (IC 95% -0.02, 0.02) indicando que no existen diferencias significativas en el riesgo de mortalidad entre pacientes que reciben o no lavado de la cavidad oral con clorhexidina tópica.



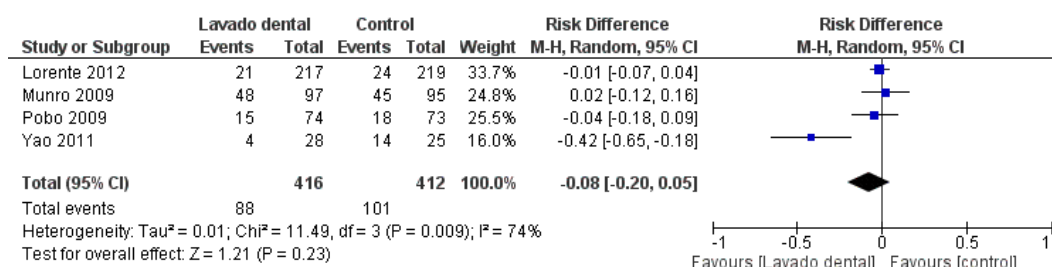
Forest plot de la comparación: 2 Uso de clorhexidina tópica vs no profilaxis, desenlace: 2.1 Mortalidad.



### Efecto del lavado dental en la reducción del riesgo de neumonía asociada a la ventilación mecánica.

Se incluyeron 4 ensayos clínicos aleatorizados con una población total de 828 pacientes. Existe heterogeneidad significativa con una  $I^2 = 74\%$  por lo que se realizó un análisis por efectos aleatorios. La diferencia de riesgos fue -0.08 (8%), con un IC 95% -0.20-0.05. Existe una tendencia entre los estudios hacia un menor riesgo de NAVM en los pacientes aleatorizados para recibir lavado dental, sin embargo en este momento no existen diferencias significativas en el riesgo de neumonía entre los grupos.

Forest plot de la comparación: 3 Lavado dental vs cuidados estándar, desenlace: 3.2 Neumonía asociada a la ventilación mecánica.

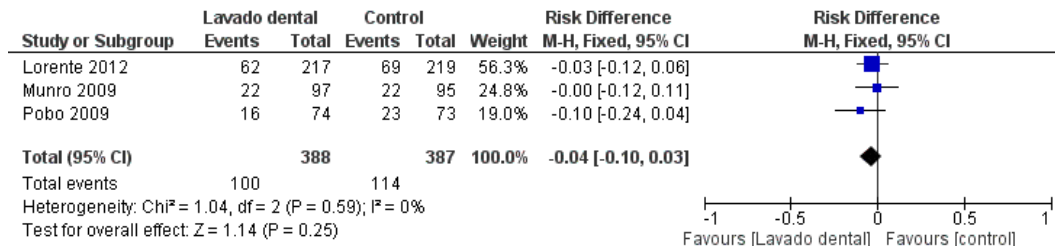


### Efecto del lavado dental en la reducción de la mortalidad.

Para evaluar el efecto del lavado dental sobre la mortalidad, se incluyeron 3 ensayos clínicos aleatorizados con una muestra de 388 pacientes en el grupo experimental y 387 pacientes en el grupo control. No se observó heterogeneidad entre los estudios, realizando un análisis por efectos fijos. El efecto global fue Z= 1.14 (P=0.59), con una diferencia de riesgo del -0.04 (IC 95% -0.10 a 0.03), lo que indica que no hay diferencias

significativas en el riesgo de muerte entre pacientes que son o no sometidos a lavado dental.

Forest plot de la comparación: 3 Lavado dental vs cuidados estándar, desenlace: 3.1 Mortalidad.

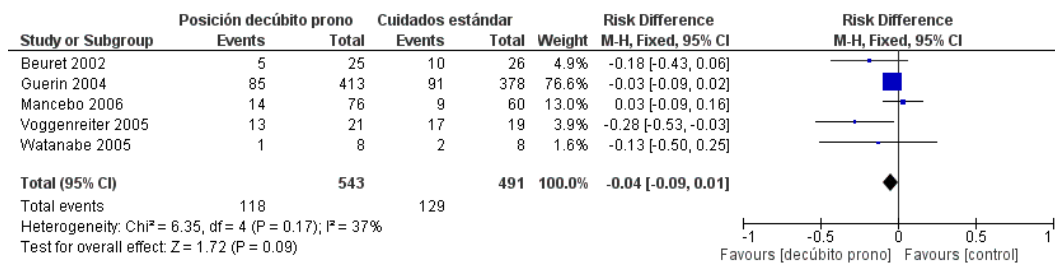


### Efecto de la posición corporal en la reducción del riesgo de neumonía asociada a la ventilación mecánica.

#### Decúbito prono versus decúbito supino

Quinientos cuarenta y tres pacientes en el grupo experimental (decúbito prono) y 491 pacientes en el grupo control (decúbito supino) se agruparon para estudiar el efecto de la posición corporal sobre el riesgo de NAVM. Entre los estudios no se apreció heterogeneidad significativa ( $I^2 = 37\%$ ). La diferencia de riesgos entre los grupos fue -0.04 (4%), con un IC 95% -0.09 a 0.01. Aunque se observa una tendencia hacia la reducción del riesgo en éste meta análisis, no se puede recomendar su uso.

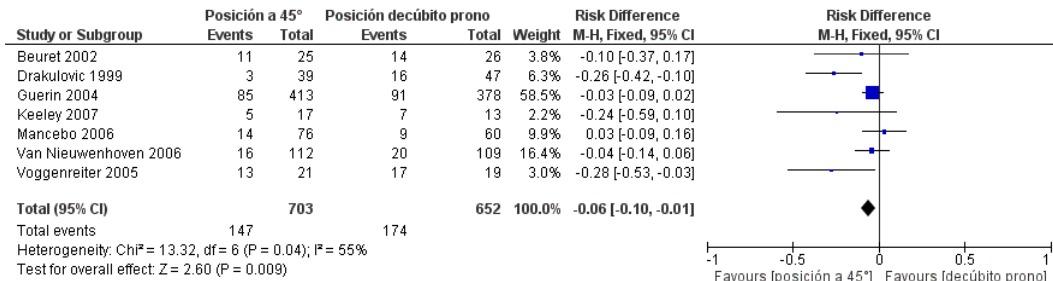
Forest plot de la comparación: 4 Posición decúbito prono vs cuidados estándar, desenlace: 4.2 Neumonía asociada a la ventilación mecánica.



#### Posición corporal a 45° versus decúbito prono

Se incluyeron 7 ensayos clínicos para evaluar el efecto de la posición corporal a 45° vs la posición decúbito prono sobre el riesgo de NAVM. El grupo experimental estaba integrado por 703 pacientes y el grupo control por 652 pacientes. Se observó heterogeneidad significativa ( $I^2 = 55\%$ ), con un efecto total Z = 2.6 (P = 0.009), la diferencia de riesgos es del 6% (IC 95% de -0.10 a -0.01). El número necesario a tratar es de 16.

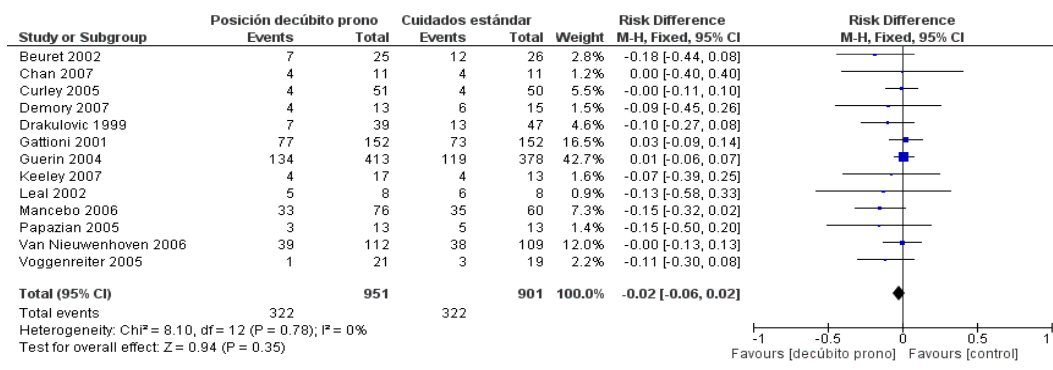
Forest plot de la comparación: 5 Posición a 45° vs posición decúbito prono, desenlace: 5.1 Neumonía asociada a la ventilación mecánica.



### Efecto de la posición corporal en la reducción de la mortalidad: decúbito prono versus decúbito supino

Para evaluar el efecto de la posición decúbito prono en la reducción de la mortalidad se incluyeron 15 ensayos clínicos aleatorizados, con un total de 1852 pacientes, 951 en el grupo experimental y 901 en el grupo control. No se observó heterogeneidad entre los estudios ( $I^2 = 0\%$ ). El efecto total  $Z = 0.94$  ( $P = 0.35$ ), la diferencia de riesgo fue de  $-0.02$  (2%) con un IC de  $-0.06$  a  $0.02$ . Indicando que no existen diferencias significativas entre los grupos.

Forest plot de la comparación: 4 Posición decúbito prono vs cuidados estándar, desenlace: 4.1 Mortalidad.

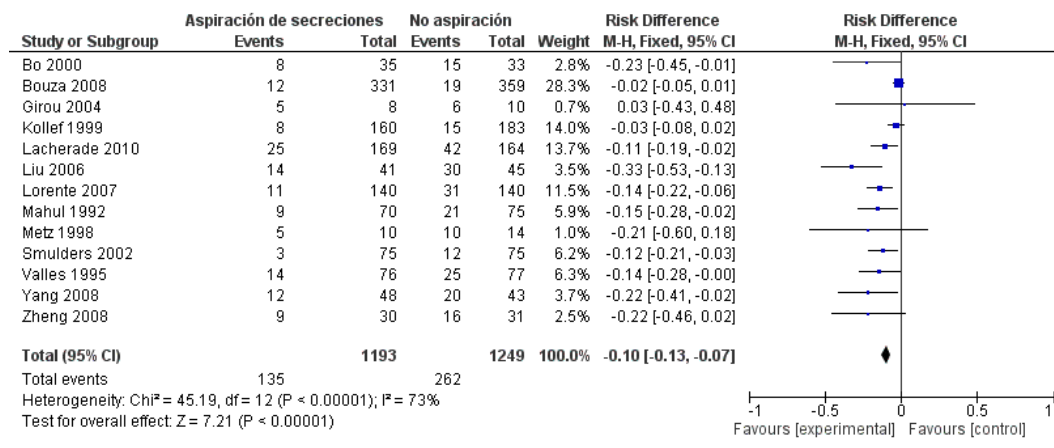


### Efecto de la aspiración de secreciones subglóticas en la reducción del riesgo de neumonía asociada a la ventilación mecánica.

Mil ciento noventa y tres pacientes en el grupo de aspiración de secreciones subglóticas y 1249 pacientes en el grupo control se agruparon para evaluar el efecto de la intervención

sobre el riesgo de NAVM. Entre los ensayos existía heterogeneidad significativa ( $I^2=72\%$ ) por lo que se realizó una análisis por efecto aleatorios. La diferencia de riesgo fue de -0.10 (IC 95% -0.13, -0.07). El número necesario a tratar es 10.

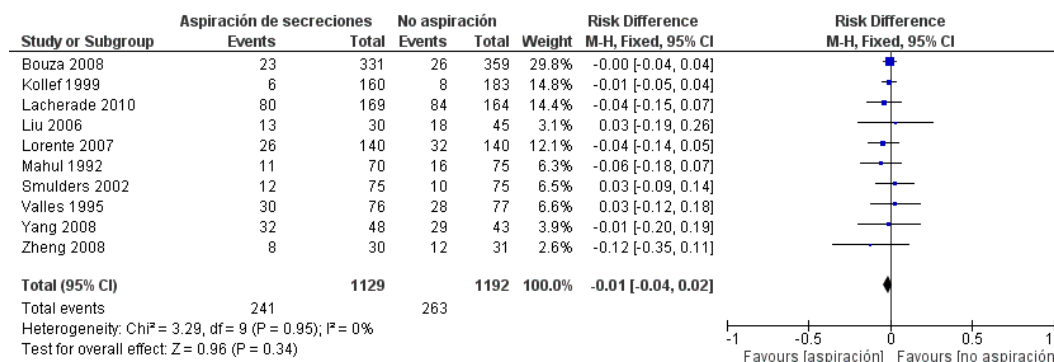
Forest plot de la comparación: 6 Aspiración de secreciones subglóticas vs no aspiración, desenlace: 6.2 Neumonía asociada a la ventilación mecánica.



### Efecto de la aspiración de secreciones subglóticas en la reducción de la mortalidad.

Cuando se evaluó el efecto de la aspiración de secreciones subglóticas sobre la mortalidad, se incluyeron 1129 pacientes en el grupo de la intervención y 1192 pacientes en el grupo control. No existía heterogeneidad entre los estudios ( $I^2=0\%$ ), por lo que se realizó un análisis por efectos fijos. La diferencia de riesgo es del -0.01 (1%), con un IC 95% de -0.04 a 0.02, indicando que no existe diferencia significativa en la reducción de la mortalidad entre los grupos.

Forest plot de la comparación: 6 Aspiración de secreciones subglóticas vs no aspiración, desenlace: 6.1 Mortalidad.



### Efecto del uso de cánulas endotraqueales cubiertas de plata en la reducción del riesgo de neumonía asociada a la ventilación mecánica y mortalidad

Se ha publicado un meta análisis sobre el efecto de las cánulas endotraqueales cubiertas de plata sobre la mortalidad en la UCI y la carga microbiológica en la orofaringe. En este estudio se incluyeron 841 pacientes en el grupo experimental y 817 pacientes en el grupo control. La diferencia de riesgos fue de 1.14 con un IC 95% de 0.98 a 1.33. Indicando que no existen diferencias entre los grupos. Es notable y se debe mencionar que existieron menos muertes en el grupo control, aunque se reporte una menor carga microbiológica.

## **DISCUSIÓN**

Los objetivos de esta revisión fueron determinar la eficacia de las estrategias de prevención sobre el riesgo de mortalidad y riesgo de NAVM. Evaluamos seis estrategias: uso de antibióticos tópicos y sistémicos, uso de clorhexidina tópica, lavado dental, aspiración de secreciones subglóticas, posición corporal en sus diferentes modalidades y uso de cánulas endotraqueales cubiertas de plata. Demostramos una reducción del 20% en el riesgo de NAVM cuando los antibióticos tópicos y sistémicos se compararon con placebo, una reducción del 9% cuando la clorhexidina tópica se comparó con placebo y otra reducción del 6% cuando la posición a 45° se comparó con la posición decúbito supino. El lavado dental, la posición decúbito prono, la aspiración de secreciones subglóticas y el uso de cánulas cubiertas de plata no tuvieron impacto significativo sobre el riesgo de NAVM. Por otro lado se demostró una reducción del 4% en la mortalidad al comparar al uso de antibióticos tópicos y sistémicos con placebo. El resto de las intervenciones no modificaban el riesgo de muerte.

De cada una de las estrategias que demostraron reducir el riesgo de NAVM o mortalidad, se calcularon los números necesarios a tratar. En el caso de los antibióticos tópicos + sistémicos por cada 5 pacientes tratados se previene una NAVM y por cada 25 pacientes tratados se previene una muerte. En el caso de la clorhexidina por cada 11 pacientes sometidos a esta intervención se previene una muerte. La aspiración de secreciones subglóticas continua previene una muerte por cada 10 pacientes sometidos a esta intervención.

## **CONCLUSIONES**

Los resultados de esta revisión demuestran que existe el máximo nivel de evidencia para recomendar el uso de antibióticos tópicos y sistémicos profilácticos, clorhexidina tópica, posición corporal a 45° y aspiración de secreciones subglóticas para la prevención de neumonía asociada a la ventilación mecánica, y demostró que los antibióticos tópicos y sistémicos son la única estrategia que disminuye el riesgo de mortalidad.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Klevens M, Edwards J, Richards C, et al. Public Health Rep 2007;122:160-166.
2. Dirección general de evaluación del desempeño: Evaluación de servicios-estudios especiales-evaluación para estimar la prevención de enfermedades nosocomiales. Disponible en: [Internet] [consultado: 15 de abril de 2013]. <http://www.dged.salud.gob.mx>.
3. Research committee of the society of healthcare epidemiology of America. Infect Cont Hosp Ep 2010;31(2):118-123.
4. Duce G, Fabry J, Nicolle L. Introducción y epidemiología de las infecciones nosocomiales. En: Prevención de las infecciones nosocomiales Guía práctica. Segunda edición. Lyon. Organización Mundial de la Salud, 2003:1-8.
5. Wenzel R. J Hosp Infect 1995;31:79-87.
6. Kilgore M, Ghosh K, Beavers M, et al. Med Care 2008;46(1):101-104.
7. Heylan D, Cook D, Griffith L, et al. Am J Respir Crit Care Med 1999;159:1249-1256.
8. Centers for disease control and prevention: Healthcare-associated infections. Disponible en: [Internet] [consultado: 15 de abril de 2013]. <http://www.cdc.gov/hai/index.html>.
9. Centers for disease control and prevention: Guidelines for preventing health-care-associated pneumonia 2003. Disponible en: [Internet] [consultado: 15 de abril de 2013]. <http://www.cdc.gov/HAI/vap/vap.html>.
10. Comunidad Científica Internacional de Control de Infecciones Nosocomiales: Inicio. Disponible en: [Internet][consultado: 15 de abril de 2013]. <http://www.inicc.org>
11. Rosenthal V, Bijie H, Makie D, et al. Am J Infect Control 2012;40:396-407.
12. Comunidad Científica Internacional de Control de Infecciones Nosocomiales: Datos de vigilancia de INICC. Disponible en: [Internet][consultado: 15 de abril de 2013]. <http://www.inicc.org>.
13. Dirección general de evaluación del desempeño: Evaluación de servicios-estudios especiales-evaluación para estimar la prevención de enfermedades nosocomiales. Disponibles en: [Internet] [consultado: 15 de abril de 2013]. <http://www.dged.salud.gob.mx>.
14. Ponce de León-Rosales S, Molinar-Ramos F, Domínguez-Cherit G, et al. Crit Care Med 2000;28(5):1316-1321.
15. Niederman M. Clin Infect Dis 2010;51(S1):S12-S17.
16. Fartoukh M, Maître B, Honoré S, et al. Am J Respir Crit Care Med 2003;168:173-179.
17. Salathe M, Wanner A. Nonspecific host defenses: mucociliary clearance and cough. In: Niederman M, ed. Respiratory Infections. Philadelphia 1994;Saunders:17-32.
18. Lillehoj E, Kim K. Arch Pharm Res 2002;25(6):770-780.
19. Zeiher J, Hornick D. Curr Opin Pulm Med 1996;2(3):166-173.
20. Carcillo J. Critical illness stress-induced immune suppression. In: Vincent JL. (eds). 2007 Yearbook of intensive care and emergency medicine. Germany: Springer Science + Bussiness Media Inc., 2007:217-228. (20)
21. Sigalet D, Mackenzie S, Hameed M. Can J Surg 2004;47(2):109-116. (21)
22. Safdar N, Crnich C, Maki D. Respir Care 2005;50(6):725-741. (22)
23. Estes R, Meduri G. Intensive Care Med 1995;21(4):365-383. (23)
24. Bonten M, Kollef M, Hall J. CID 2004;38:1141.
25. Bonten M. CID 2011;52(1):115.
26. Klompas M. Expert Rev Anti Infect Ther 2010;8(7):791-800.
27. Blanquer J, Aspa J, Anzueto A, et al. Arch Bronconeumol 2011;47(10):510-520.
28. Centro Cochrane Iberoamericano, traductores. Manual Cochrane de Revisiones Sistemáticas de Intervenciones, versión 5.1.0 [actualizada en marzo de 2011] [Internet].

Barcelona: Centro Cochrane Iberoamericano; 2012. Disponible en <http://www.cochrane.es/?q=es/node/269>.

29. D'Amico R, Pifferi S, Liberati A, et al. Cochrane database of systematic review 2009;4.A17.
30. D'Amico R, et al. BMJ 1998;316(7140):1275-85.
31. Hurley J. Antimicrob Agents Chemother 1995;39(4):941-7.
32. Kollef M. Chest 1994;105(4):1101-8.
33. Heyland D. Chest 1994;105(4):1221-9.
34. Selective Decontamination of the Digestive Tract Trialists' Collaborative Group. BMJ 1993;307(6903):525-32.
35. Balamurugan E, Kanimozhi A, Kumari G. British Journal of Medical Practitioners 2012; 5(1):a512.
36. Zamora-Zamora F. Enfermeria Clinica 2011;21(6):308-319.
37. Pileggi C. Critical Care 2011;15(3):R155.
38. Tantipong H. Infect Control Hosp Epidemiol 2008;29(2):131-6.
39. Chlebicki M, Safdar N. Crit Care Med 2007;35:595.
40. Chan E. BMJ 2007;334(7599):889.
41. Pineda L, Saliba R, El Solh A. Crit Care 2006;10(1):R35.
42. Alhazzani W. Crit Care Med, 2013;41(2):646-55.
43. Gu W, et al. Critical Care 2012;16(5):R190.
44. Alexiou V, et al. J Crit Care 2009;24(4):515-22.
45. Kopterides P, Siempos II, Armaganidis A. J Crit Care 2009;24(1):89-100.
46. Tiruvoipati R, et al. J Crit Care 2008;23(1):101-10.
47. Sud S, et al. CMAJ 2008;178(9):1153-61.
48. Alsaghir A, Martin C. Crit Care Med 2008;**36**(2):603-9.
49. Abroug F, et al. Intensive Care Med 2008;**34**(6):1002-11.
50. Frost S, et al. Aust Crit Care 2013 (in press).
51. Leasure A, Stirlen J, Lu S. Dimens Crit Care Nurs 2012;31(2):102-17.
52. Muscedere J, et al. Crit Care Med 2011;**39**(8):1985-91.
53. Wang F, et al. J Trauma Acute Care Surg 2012;**72**(5):1276-85.
54. Li X, Yuan Q, Wang L, et al. J Evid Based Med 2012;5(1):25-30.



## Anexo 1. Herramienta de la Colaboración Cochrane para evaluar el riesgo de sesgo.

Dominio	Descripción	Valoración de los revisores
Sesgo de selección.		
<b>Generación de la secuencia.</b>	Describir el método utilizado para generar la secuencia de asignación con detalle suficiente para permitir una evaluación de si la misma produjo grupos comparables.	Sesgo de selección (asignación sesgada a las intervenciones) a causa de una generación inadecuada de la secuencia de aleatorización.
<b>Ocultamiento de la asignación.</b>	Describir el método utilizado para ocultar la secuencia de asignación con detalle suficiente para determinar si las asignaciones a la intervención se podían prever antes o durante el reclutamiento.	Sesgo de selección (asignación sesgada a las intervenciones) a causa de una ocultación de las asignaciones antes de asignarlas.
Sesgo de realización.		
<b>Cegamiento de los participantes y del personal</b> <i>Se debería evaluar cada resultado principal (o cada clase de resultado).</i>	Describir todas las medidas utilizadas, si se utilizó alguna, para cegar a los participantes y al personal del estudio al conocimiento de qué intervención recibió un participante. Proporcionar cualquier información con respecto a si el cegamiento propuesto fue efectivo.	Sesgo de realización a causa del conocimiento por parte de los participantes y del personal durante el estudio de las intervenciones asignadas.
Sesgo de detección.		
<b>Cegamiento de los evaluadores del resultado</b> <i>Se debería evaluar cada resultado principal (o cada clase de resultado).</i>	Describir todas las medidas utilizadas, si se utilizó alguna, para cegar a los evaluadores del resultado del estudio al conocimiento de qué intervención recibió un participante. Proporcionar información con respecto a si el cegamiento propuesto fue efectivo.	Sesgo de detección a causa del conocimiento por parte de los evaluadores de los resultados de las intervenciones asignadas.
Sesgo de desgaste.		
<b>Datos de resultado incompletos</b> <i>Se debería evaluar cada resultado principal (o cada clase de resultado).</i>	Describir la compleción de los datos de resultado para cada resultado principal, incluidos los abandonos y las exclusiones del análisis. Señalar si se describieron los abandonos y las exclusiones, los números en cada grupo de intervención (comparados con el total de participantes asignados al azar), los motivos de las deserciones/exclusiones cuando se detallaron, y cualquier reinclusión en los análisis realizada por los revisores.	Sesgo de desgaste a causa de la cantidad, la naturaleza o el manejo de los datos de resultado incompletos.
Sesgo de notificación.		
<b>Notificación selectiva de los resultados</b> <i>Se debería evaluar cada resultado principal (o cada clase de resultado).</i>	Señalar cómo los revisores examinaron la posibilidad de la notificación selectiva de los resultados, y qué encontraron.	Sesgo de notificación a causa de la notificación selectiva de los resultados.
Otros sesgos.		
<b>Otras fuentes de sesgo.</b>	Señalar alguna inquietud importante acerca del sesgo no abordada en los otros dominios del instrumento. Si en el protocolo de la revisión se prespecificaron preguntas/ítems particulares, se debería proporcionar las respuestas para cada pregunta/ítem.	Sesgo debido a otros problemas no abordados en los apartados anteriores.

## Anexo 2. Lista de verificación para la extracción de datos.

<p><b>Fuente</b>          ID del estudio:          ID del informe:          ID del revisor:          Cita y detalles de contacto:</p>	<p><b>Desenlaces</b>          Incidencia de NAVM:           Mortalidad por NAVM:</p>
<p><b>Elegibilidad</b>          ¿Elegible?: <u>SI</u> O NO          Motivo de exclusión</p>	<p><b>Resultados</b>          Número de participantes asignados a cada grupo de intervención:          Grupo sometido a la intervención:          Grupo control:          Tamaño de la muestra:          Participantes perdidos en el estudio:          Datos de resumen de la intervención:</p>
<p><b>Métodos</b>          Diseño del estudio:          Duración total del estudio:          Generación de la secuencia: <u>SI</u> O NO          Ocultación de la secuencia de asignación: <u>SI</u> O NO          Cegamiento. <u>SI</u> O NO          Otras inquietudes acerca del sesgo:</p>	
<p><b>Participantes</b>          Número total:          Ámbito:          Criterios diagnósticos:          Edad:          Sexo:          País:</p>	<p><b>Misceláneas</b>          Fuentes de financiamiento:           Conclusiones clave de los autores:           Comentarios varios de los autores del estudio:           Referencia a otros estudios importantes:           Comentarios:</p>
<p><b>Intervenciones</b>          Número total de grupos de intervención:          Intervención específica:          Detalles de la intervención:</p>	