

**UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO
ESCUELA DE POSTGRADO**



**TESIS
PARA OPTAR EL GRADO DE DOCTOR EN INVESTIGACIÓN
CLÍNICA Y TRASLACIONAL**

**Eficacia de la clorhexidina en la prevención de neumonía asociada a
ventilación mecánica en la unidad de cuidados intensivos del adulto:
revisión sistemática y metaanálisis**

LÍNEA DE INVESTIGACIÓN: Enfermedades infecciosas y tropicales

AUTOR:

Mg. JOSHUAN JORDANO BARBOZA MECA
(ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2896-1407>)

Jurado evaluador:

Presidente: Huamán Saavedra, Jorge Juan

Secretario: Bardales Zuta, Víctor Hugo

Vocal: Espinoza Salcedo, María Victoria

ASESOR:

Dr. JOSÉ ANTONIO CABALLERO ALVARADO
(ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8297-6901>)

Trujillo – Perú

2023

Fecha de sustentación: 2023/07/17

Eficacia de la clorhexidina en la prevención de neumonía asociada a ventilación mecánica en la unidad de cuidados intensivos del adulto: revisión sistemática y metaanálisis

INFORME DE ORIGINALIDAD

12%

INDICE DE SIMILITUD

12%

FUENTES DE INTERNET

8%

PUBLICACIONES

5%

TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

FUENTES PRIMARIAS

1	repositorio.uss.edu.pe Fuente de Internet	3%
2	pediatria.org.pe Fuente de Internet	2%
3	repositorio.unac.edu.pe Fuente de Internet	1%
4	repositorio.upch.edu.pe Fuente de Internet	1%
5	Submitted to Universidad Científica del Sur Trabajo del estudiante	1%
6	repositorioacademico.upc.edu.pe Fuente de Internet	1%
7	es.slideshare.net Fuente de Internet	1%
8	S. Fontanet, G. Basile, M. Baboudjian, A. Gallioli et al. "Cistectomía radical asistida por robot vs. cistectomía radical abierta: revisión	1%

sistemática de ensayos controlados aleatorizados", Actas Urológicas Españolas, 2023

Publicación

9	Rojas Reyes, María Ximena. "Manejo respiratorio del recién nacido prematuro y otros factores asociados con la displasia broncopulmonar : una evaluación desde la evidencia existente y la situación actual en algunas unidades de cuidado intensivo neonatal de Colombia /", Bellaterra : Universitat Autònoma de Barcelona,, 2013 Fuente de Internet	1%
10	Submitted to Ana G. Méndez University Trabajo del estudiante	1%
11	prezi.com Fuente de Internet	1%

Excluir citas

Activo

Excluir coincidencias < 1%

Excluir bibliografía

Activo

Declaración de originalidad

Yo, José Antonio Caballero Alvarado, docente del Programa de Estudio de Doctorado en Investigación Clínica y Traslacional de Postgrado, de la Universidad Privada Antenor Orrego, asesor de la tesis de investigación titulada “Eficacia de la clorhexidina en la prevención de neumonía asociada a ventilación mecánica en la unidad de cuidados intensivos del adulto: revisión sistemática y metaanálisis”, autor Joshuan Jordano Barboza Meca dejo constancia de lo siguiente:

- El mencionado documento tiene un índice de puntuación de similitud de 12%. Así lo consigna el reporte de similitud emitido por el software Turnitin el 8 de agosto del 2023.
- He revisado con detalle dicho reporte y la tesis, y no se advierte indicios de plagio.
- Las citas a otros autores y sus respectivas referencias cumplen con las normas establecidas por la Universidad.

Lugar y fecha: 8 de agosto del 2023

Caballero Alvarado, José Antonio
Apellidos y nombres del asesor
DNI: 18886226
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8297-6901>
FIRMA:



Barboza Meca, Joshuan Jordano
Apellidos y nombres del autor
DNI: 45983877
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2896-1407>
FIRMA:



Índice

	Página
Resumen	5
Abstract	7
I. Introducción	9
1. Enunciado del problema	13
2. Objetivos	13
II. Material y método	15
III. Resultados	21
IV. Discusión	32
V. Referencias bibliográficas	37
VI. Anexos	43

RESUMEN

Introducción: La incidencia de neumonía asociada a la ventilación mecánica (VAP) observadas en la UCI, varía entre 9% al 27% del total de pacientes hospitalizados, porque la VAP es una causa de mortalidad y morbilidad en este grupo de pacientes de riesgo.

Objetivo: Determinar la eficacia de la clorhexidina en la prevención de neumonía asociada a ventilación mecánica en la unidad de cuidados intensivos del adulto.

Métodos: Se realizó la búsqueda en seis bases de datos. Protocolo se registró en PROSPERO (CRD 445530). Se seleccionaron ECAs que evaluaron la eficacia de la clorhexidina al 0.12%, 0.2% y 2% comparado con otras concentraciones en prevención de VAP. Se utilizó la herramienta 2.0 de riesgo de sesgo (RoB) de Cochrane. Se utilizó modelos de efectos aleatorios y método de la varianza inversa para todos los metanálisis. Se realizó análisis de subgrupos según la concentración de clorhexidina (<2% o 2%) para los resultados primarios y secundarios.

Resultados: Clorhexidina no disminuyó significativamente la mortalidad, comparado con el grupo control (RR 1.08; IC95% 0.83-1.39; p=0.47). Además, la clorhexidina no disminuyó significativamente la incidencia de neumonía asociada a ventilación mecánica (RR 0.69; IC95% 0.45-1.06; p=0.08). Del mismo modo, la clorhexidina no disminuyó significativamente el tiempo de internamiento en la unidad de cuidados intensivos, comparado con el control (MD -1.65; IC95% -3.53-0.23; p=0.06). Por otro lado, se observa que la clorhexidina no disminuyó significativamente la duración de la ventilación mecánica comparado con el control (MD -0.75; IC95% -30.17-28.67; p= 0.80).

Conclusión: Estos hallazgos sugieren que la clorhexidina no disminuyó significativamente la incidencia de VAP, la mortalidad, el tiempo de internamiento en la UCI, ni la duración de la ventilación mecánica en comparación con el grupo control.

Palabras clave: Clorhexidina, Neumonía asociada a ventilación mecánica, Revisión sistemática, metaanálisis

ABSTRACT:

Introduction: The incidence of ventilator-associated pneumonia (VAP) observed in the ICU varies from 9% to 27% of all hospitalized patients, because VAP is a cause of mortality and morbidity in this at-risk group of patients.

Objective: To determine the efficacy of chlorhexidine in the prevention of ventilator-associated pneumonia in the adult intensive care unit.

Methods: Six databases were searched. Protocol was registered in PROSPERO (CRD 445530). RCTs evaluating the efficacy of 0.12%, 0.2% and 2% chlorhexidine compared to other concentrations in VAP prevention were selected. The Cochrane risk of bias (RoB) tool 2.0 was used. Random-effects models and inverse variance method were used for all meta-analyses. Subgroup analysis was performed according to chlorhexidine concentration (<2% or 2%) for primary and secondary outcomes.

Results: Chlorhexidine did not significantly decrease mortality compared to the control group (RR 1.08; 95%CI 0.83-1.39; p=0.47). In addition, chlorhexidine did not significantly decrease the incidence of ventilator-associated pneumonia (RR 0.69; 95%CI 0.45-1.06; p=0.08). Similarly, chlorhexidine did not significantly decrease the time spent in the intensive care unit compared to the control (MD -1.65; 95%CI -3.53-0.23; p=0.06). On the other hand, chlorhexidine did not significantly decrease the duration of mechanical ventilation compared to control (MD -0.75; 95%CI -30.17-28.67; p= 0.80).

Conclusion: These findings suggest that chlorhexidine did not significantly decrease the incidence of VAP, mortality, ICU length of stay, or duration of

mechanical ventilation compared to the control group.

Key words: Chlorhexidine, Ventilator-associated pneumonia, Systematic review, meta-analysis (MESH)

I. INTRODUCCIÓN

La colonización orofaríngea por bacterias inicia posteriormente la colonización traqueal, que luego conlleva a la neumonía asociada a la ventilación mecánica (VAP, por sus siglas en inglés), en la mayoría de los casos en la unidad de terapia intensiva (UCI) (1)

La incidencia de VAP observadas en la UCI, varía entre 9% al 27% del total de pacientes hospitalizados, porque la VAP es una causa de mortalidad y morbilidad en este grupo de pacientes de riesgo (2)

En otros estudios, se encontró que la mortalidad asociada a VAP varía entre 24% y el 50% y puede extenderse hasta el 76% en situaciones críticas. Entre las bacterias principales asociadas a la prevalencia de mortalidad se encuentra *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterobacteriaceae*; aunque puede variar según la edad, estado previo de enfermedad, comorbilidad y duración de hospitalización, así como la utilización previa de antibióticos (3)

La situación previa del paciente, así como su estado actual de salud e infecciones concomitantes, y los factores relacionados con el tratamiento, predisponen al desarrollo de VAP. La predisposición a la aspiración de secreciones también es parte de los factores asociados para el desarrollo de VAP (4)

Existen 4 procesos que pueden conducir al desarrollo de VAP, entre ellos, la aspiración de gérmenes colonizadores de la orofaringe, mediante proceso directo desde la orofaringe o, secundariamente, a través del reflujo desde el estómago; otro proceso es la inhalación de aerosoles con contenido bacteriano; así también, la diseminación hematógena; y finalmente la translocación bacteriana desde el tracto gastrointestinal. Sin embargo, la principal ruta de infección pulmonar en la VAP es la aspiración de secreciones orofaríngeas que se encuentran colonizadas por organismos nosocomiales, especialmente *S. aureus* (5)

Por consiguiente, se han diseñado y evaluado muchas intervenciones para la prevención de la VAP, siendo la descontaminación oral una de las principales y cuya actividad no implica mayor utilización de recursos (6)

Aunque la limpieza de la orofaringe con antibióticos parece más eficaz que con los antisépticos, la resistencia a los antibióticos ha limitado su uso generalizado. Es así, que la clorhexidina es el agente de uso común en las UCI, y su efecto en la prevención de la VAP se ha evaluado en muchos estudios (7)

La clorhexidina es una solución antiséptica utilizada por los dentistas para evitar el crecimiento de la placa dental. Las bacterias en la placa dental están relacionadas con la VAP. Se ha demostrado la eficacia de la clorhexidina en la prevención de VAP por bacterias resistentes a los antibióticos (8). El lavado oral como mecanismo de prevención, utilizando clorhexidina parece razonable en pacientes con alto riesgo de infección, dada la facilidad de su administración (9)

La clorhexidina es una biguanida que consiste en dos cadenas de clorguanida unidas por una cadena de hexametileno. Al ser insoluble en el agua, la clorhexidina se diluye con ácido glucónico o acético y forma sales solubles en agua (10)

La clorhexidina se une a las proteínas de la piel y de las mucosas, generando un efecto antimicrobiano tópico con una limitada absorción a nivel sistémico (11). En particular, la clorhexidina en soluciones de enjuague bucal se une a las superficies de la mucosa oral mediante fuerzas electrostáticas, por lo que inhibe la formación de placa dental y ejerce una acción bacteriostática que persiste durante varias horas (12)

En concentraciones bacteriostáticas, la clorhexidina penetra y daña la membrana citoplásmica bacteriana, lo que provoca la fuga de componentes citoplásmicos (13). En altas concentraciones, la clorhexidina genera una acción bactericida a través de la formación precipitados irreversibles con el ATP intracelular y los ácidos nucleicos después de entrar en el citoplasma (14). La clorhexidina actúa contra las bacterias gram-positivas, y debido a su mayor afinidad con la pared celular de los organismos gram-positivos, tiene mayor actividad (15). Sin embargo, también tiene actividad contra las bacterias gram-negativas, anaerobios, hongos y algunos virus envueltos; además, la exposición prolongada y uso continuo de la clorhexidina aumenta su efecto bactericida (16)

Una concentración de clorhexidina 0.12% aplicado como enjuague oral durante 30 segundos reduce los recuentos de bacterias aeróbicas y anaeróbicas, debido a su adsorción en los tejidos blandos de la orofaringe y su liberación paulatina (17). En función a la actividad sobre la flora microbiana oral y su influencia en la patogénesis de la VAP, la clorhexidina es un medio químico de bioseguridad para la prevención de la VAP, con un beneficio de supervivencia limitado a la descontaminación oral/digestiva (18).

Algunos estudios han enfocado la importancia de la clorhexidina para la prevención de VAP. Así, la revisión sistemática realizada por Frost et al. (19) en el 2018, exploraron el estado actual de las pruebas sobre la efectividad del baño de clorhexidina en pacientes adultos en cuidados intensivos, para reducir las infecciones intrahospitalarias. Los autores consideraron como desenlaces a los episodios de infecciones del torrente sanguíneo, infecciones del torrente sanguíneo asociadas a catéteres centrales, organismos resistentes a múltiples fármacos, VAP, infecciones del tracto urinario asociadas al catéter. Incluyeron únicamente cinco ECAs (n=10 564). Este estudio concluyó que no hubo ningún efecto en la reducción de la VAP en la UCI.

La revisión realizada por Villar et al. (20) en el 2016, evaluó la efectividad de diferentes protocolos de clorhexidina intraoral para la prevención de la VAP. Los autores evaluaron como desenlace primario la incidencia de la VAP, informada como el número/porcentaje de sujetos afectados. Obtuvieron 13 ECAS (n=1640). Los autores concluyeron que el cuidado bucal con clorhexidina es efectivo para reducir la incidencia de la VAP en la población adulta si se administra a una concentración del 2% o 4 veces/día. Así mismo, el trabajo de Zhang et al. (21) en el 2014, evaluaron la efectividad de la clorhexidina para la prevención de VAP y exploraron la concentración preferida de clorhexidina. Los autores plantearon como desenlaces primarios la eficacia del cuidado oral con clorhexidina, la eficacia de las diferentes concentraciones de clorhexidina, el costo de la clorhexidina, los efectos adversos de la clorhexidina y resistencia a la clorhexidina. Consideraron 18 artículos pero no especificaron el total de

participantes. Finalmente, concluyeron que la clorhexidina puede prevenir y reducir la incidencia de la VAP.

En tanto, Zamora (22), en el 2011, en su revisión sistemática, determinaron la efectividad de los cuidados de la cavidad oral en la prevención de VAP. La autora consideró únicamente la reducción de VAP como el desenlace primario. Concluyó que la aplicación de clorhexidina como tratamiento de cuidado en la cavidad oral es efectivo para la prevención de VAP.

Finalmente, Carvajal et al. (23), en el 2010, realizaron una revisión donde evaluaron el efecto de la clorhexidina en la prevención de VAP. Los autores consideraron como desenlace primario la incidencia de VAP calculada como episodios de VAP por 1.000; y como desenlace secundario la mortalidad, la duración de ventilación mecánica y los días de estancia en la UCI. Los autores concluyeron que clorhexidina redujo el riesgo de VAP comparado con el grupo control (OR 0.56, IC95% 0.44–0.73). Sin embargo, no se apreció una reducción en la mortalidad, el tiempo de ventilación mecánica ni los días de estancia hospitalaria.

Justificación

La VAP se destaca como una de las infecciones más prevalentes y graves en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), presentando altas tasas de morbilidad y mortalidad. Además, es responsable de prolongar las estancias hospitalarias, generando un incremento notable en los costos de atención médica.

La clorhexidina, un antiséptico de amplio espectro, se usa habitualmente en la higiene oral de pacientes de UCI con el objetivo de prevenir la VAP. Sin embargo, su eficacia en esta tarea ha sido objeto de debate y se reconoce la necesidad de profundizar las investigaciones para alcanzar una conclusión definitiva.

Ante este panorama, la presente tesis doctoral tiene el propósito de evaluar la eficacia de la clorhexidina en la prevención de la VAP en la UCI de adultos, a través de una revisión sistemática y meta-análisis. Esta tesis se distingue por su profundidad analítica: no sólo examinará la literatura existente, sino que evaluará críticamente la calidad de las evidencias disponibles.

Los resultados que se esperan obtener tienen un alto valor práctico y teórico. En términos prácticos, estos hallazgos podrían ofrecer una visión más nítida sobre la eficacia de la clorhexidina, otorgando a los profesionales sanitarios herramientas para tomar decisiones informadas en su práctica clínica. Asimismo, estos resultados serán de gran utilidad para los legisladores, al proporcionarles información relevante para la elaboración de guías clínicas basadas en la evidencia.

Desde el punto de vista teórico, este estudio aportará nueva evidencia al debate existente sobre las estrategias de prevención de la VAP, fomentando la generación de futuras investigaciones en este campo.

La trascendencia e impacto de esta investigación radican en su potencial para mejorar la gestión y prevención de la VAP. Su aplicación podría tener un impacto directo y significativo en la supervivencia y calidad de vida de los pacientes críticos. Además, podría contribuir a una reducción considerable de los costos sanitarios, al disminuir las estancias hospitalarias prolongadas. Por todo esto, esta tesis tiene un gran valor y relevancia en el ámbito de la salud.

1. Enunciado del problema

¿Cuál es la eficacia de la clorhexidina en la prevención de neumonía asociada a ventilación mecánica en la unidad de cuidados intensivos del adulto?

2. Objetivos

a. General

- i. Determinar la eficacia de la clorhexidina en la prevención de neumonía asociada a ventilación mecánica en la unidad de cuidados intensivos del adulto.

b. Específicos

- i. Describir las características de los ensayos clínicos que evaluaron la eficacia de la clorhexidina en la prevención de

neumonía asociada a ventilación mecánica en la unidad de cuidados intensivos del adulto que sean incluidos en la revisión sistemática.

- ii. Determinar las medidas de efecto de los ensayos clínicos que evaluaron la eficacia de la clorhexidina en la prevención de neumonía asociada a ventilación mecánica en la unidad de cuidados intensivos del adulto que sean incluidos en la revisión sistemática.
- iii. Evaluar el riesgo de sesgo de los ensayos clínicos que evaluaron la eficacia de la clorhexidina en la prevención de neumonía asociada a ventilación mecánica en la unidad de cuidados intensivos del adulto que sean incluidos en la revisión sistemática.

II. MATERIAL Y MÉTODO

1. Diseño del estudio

Se trata de una revisión sistemática de la literatura. Este estudio se reportó siguiendo las recomendaciones de la declaración PRISMA-2020 (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses). Protocolo se registró en PROSPERO (CRD 445530).

2. Población, muestra y muestreo

- i. **Población:** La población está conformada por los estudios publicados que aborden la eficacia de la clorhexidina en la prevención de neumonía asociada a ventilación mecánica en la unidad de cuidados intensivos del adulto.
- ii. **Muestra:** Está conformada por ensayos controlados aleatorizados (ECAs) publicados en diferentes bases de datos.
- iii. **Muestreo:** Al tratarse de una revisión sistemática, no aplica la realización de muestreo.

b. Definición operacional de variables (Tabla 1)

- i. **Población:** Adultos atendidos en la unidad de cuidados intensivos, que no hayan tenido diagnóstico de infección respiratoria previa o cirugía cardíaca.
- ii. **Intervención:** Clorhexidina oral 0.12%, 0.2% y 2%.
- iii. **Control:** Cuidado estándar (Placebo, otras concentraciones de clorhexidina y otras soluciones).
- iv. **Desenlaces:**
 1. Mortalidad hospitalaria
 2. Episodios de neumonía asociada a ventilación (VAP)
 3. Tiempo en UCI

4. Duración de la ventilación mecánica

Tabla 1. Operacionalización de las variables

VARIABLE	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo	Escala de medición	Indicador
Uso de clorhexidina	Aplicación de la clorhexidina en una concentración determinada	Frecuencia de aplicación de clorhexidina	Cualitativo	Dicotómico	Aplica=1 No Aplica=0
Mortalidad hospitalaria	Prevalencia de mortalidad hasta el final del estudio	Prevalencia de mortalidad	Cualitativo	Dicotómico	Muerte=1 Sobrevida=0
Neumonía asociada a ventilación	Neumonía intrahospitalaria relacionada mayor a 48 horas en pacientes conectados a ventilador mecánico	Número de episodios de VAP	Cualitativo	Dicotómico	VAP=1 No VAP=0
Duración de la hospitalización en UCI	Tiempo de estancia hospitalaria	Días de hospitalización	Cuantitativo	Numérico	Días de hospitalización
Duración de la ventilación mecánica	Tiempo de duración de ventilación mecánica	Horas de ventilación	Cuantitativo	Numérico	Horas de ventilación

c. Procedimientos y técnicas

Fuente de datos

Se realizó una búsqueda en diferentes bases de datos Pubmed, Scopus, Web of Science, Cochrane Central y Embase, sin límite de fecha hasta el 10 de junio del 2023. Se seleccionaron los resúmenes de los ECAs que evaluaron la eficacia de la clorhexidina en la prevención de neumonía asociada a ventilación mecánica en la unidad de cuidados intensivos del adulto, donde la intervención primaria fue la clorhexidina oral al 0.12%, 0.2% y 2% comparado con otras concentraciones, placebo u otras soluciones. No hubo límite para la búsqueda en tiempo e idioma. Se excluyeron los reportes de casos, editoriales, revisiones narrativas, y metaanálisis.

Selección de estudios

Dos autores (JJB, JCA) revisaron de forma independiente los títulos y el contenido de los resúmenes según los criterios de inclusión y exclusión. Se seleccionaron los estudios pertinentes y se buscaron los textos completos para una evaluación adicional. Las discrepancias en las selecciones se consultaron en conjunto y se llegó a un consenso. Los artículos seleccionados se almacenaron en el programa informático Endnote X20.

Desenlaces

Los desenlaces primarios son la mortalidad general y los episodios de VAP, evaluados mediante la frecuencia de evento; mientras que los desenlaces secundarios son el tiempo en UCI y la duración de la ventilación mecánica (evaluados en media y desviación estándar en días).

Extracción de datos

Dos autores (JJB, JCA) extrajeron los datos de forma independiente mediante formularios predefinidos. Los desacuerdos se resolvieron por consenso y se consultó un tercer autor (EMR) si fue necesario. Los datos extraídos fueron: primer autor, año, diseño del estudio, país(es), número de participantes, características clínicas (tipos de pacientes y tratamiento utilizado), tipo de intervención, tipo de control, desenlaces evaluados, resultados.

Evaluación del sesgo

Se utilizó la herramienta 2.0 de riesgo de sesgo (RoB) de Cochrane 2019 para evaluar el riesgo de sesgo de los ECAs incluidos en este estudio. Ésta evalúa varios dominios en los que el sesgo puede estar aumentado: el proceso de asignación al azar, las desviaciones de las intervenciones previstas (efecto de la asignación a la intervención), los datos de resultado que faltan, la medición del resultado y la selección del resultado informado. El riesgo de sesgo por dominio sigue un algoritmo para concluir la existencia de bajo riesgo, algunas preocupaciones o alto riesgo por dominio y por ensayo. Se utilizará una hoja de Excel para completar la herramienta RoB 2.0 disponible en <https://methods.cochrane.org/bias/resources/rob-2-revised-cochrane-risk-bias-tool-randomized-trials>.

d. Plan de análisis de datos

Se utilizó modelos de efectos aleatorios con ajuste de Hartung-Knapp y método de la varianza inversa para todos los metaanálisis (24). Los efectos de cada intervención se describieron con riesgos relativos (RR) y

diferencias de medias (DM) con sus intervalos de confianza del 95% (IC del 95%) para los resultados dicotómicos y continuos, respectivamente. La heterogeneidad entre los estudios se investigó mediante la estadística I^2 : 0-30% significa heterogeneidad baja, 30-60% moderada y >60% alta.

Se realizó análisis de subgrupos según la concentración de clorhexidina (<2% o 2%) para los resultados primarios y secundarios. También se realizó análisis de sensibilidad para las medidas de resultado primarias mediante modelos de efectos fijos y el método de Mantel-Haenzel debido a la escasez esperada de eventos por brazo (es decir, <10% de incidencia de resultados dicotómicos). Se utilizó las funciones de *metabin* y de *metacont* de la metabiblioteca de R 3.5.1 (www.r-project.org).

e. Aspectos éticos

Se trata de una revisión sistemática de la información publicada y abierta en la que no participaron sujetos humanos. No fue necesario contar con la aprobación de un comité de ética. Este estudio se basa en las pautas de la CIOMS tales como justicia en función de la distribución justa de los beneficios y las cargas de la investigación, así como la evaluación científica y ética.

III. RESULTADOS

Selección de los estudios

Se obtuvo un total de 1910 resultados en la búsqueda sistemática, de los cuales 895 resultaron luego de la eliminación de duplicados. Se excluyeron 877 resultados por título y resumen, y de los 18 estudios resultantes, 10 estudios se excluyeron en la selección a texto completo. De esta manera, 8 estudios se incluyeron en la evaluación cualitativa de revisión sistemática y cuantitativa de meta-análisis (25-32) (Figura 1).

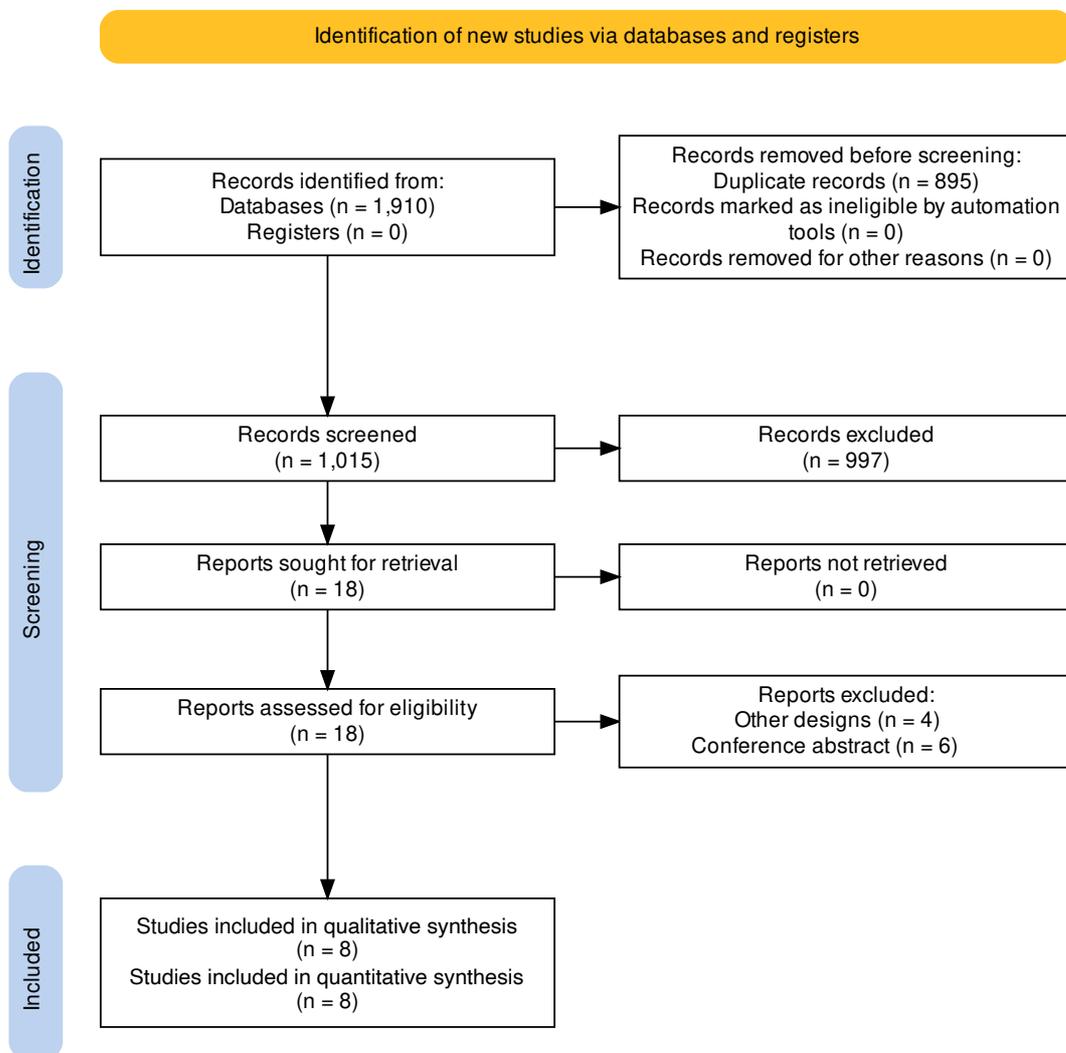


Figura 1. Diagrama PRISMA – Selección de los estudios

Características de los estudios incluidos

Se encontró un total de 8 ensayos controlados aleatorizados, de los cuales 2 son de Brasil (28, 30), 2 de Irán (31, 32), 1 de Turquía (29), 2 de USA (26, 27) y 1 de Tailandia (25). Se obtuvo un total de 1399 pacientes (687 del brazo de intervención y 712 del brazo de control). La edad promedio en el brazo de intervención entre los estudios es de 49 (SD 10) y 237 (16.9%) son varones, mientras que la edad promedio en el brazo de control entre los estudios es de 50 (SD 11) y 276 (20%) son varones. Respecto a la intervención, tres estudios utilizaron Clorhexidina al 2% (25, 28, 32), tres estudios usaron Clorhexidina al 0.2% (27, 29, 31), y dos estudios utilizaron Clorhexidina al 0.12% (30). Respecto al grupo control, se encontró que los estudios incluidos utilizaron placebo, clorhexidina al 0.12% y 0.2%, agua ozonizada, solución salina y permanganato de potasio. Los estudios evaluaron como desenlace: VAP, mortalidad, duración de la ventilación y tiempo de hospitalización en UCI (Tabla 2).

Tabla 2. Características de los estudios incluidos

Autor, año	País	Diseño del estudio	Muestra	Tipo de intervención	Tipo de control	Desenlaces evaluados	Resultados
De Avila, 2012	Brasil	ECA	52	Clorhexidina 2%	Placebo	VAP, duración de la ventilación, mortalidad	La neumonía asociada a la ventilación se produjo en el 45.8% del grupo de placebo y en el 64.3% del grupo de higiene con clorhexidina y cepillado de dientes (RR=1.4; IC95%=0.83-2.34; p=0.29).
De Lacerda, 2017	Brasil	ECA	213	Clorhexidina gel 0.12%	Clorhexidina solución 0.12%	VAP, duración de la ventilación, mortalidad	El cepillado de dientes más el gel de clorhexidina al 0.12% demostró una menor incidencia de VAP (p = 0.084).

Hanifi, 2017	Irán	ECA	74	Clorhexidina 0.2%	Agua ozonizada	VAP	VAP en los grupos experimental y de control fue de 2.4% y 8.3%. respectivamente. Que fue igual hasta el tercer día (P = 0.339). Sin embargo. Al 4º día. La tasa de aparición de la VAP en el grupo experimental (14.6%) fue significativamente menor que la del grupo control (30.6%) (P = 0.02).
Munro, 2009	USA	ECA	207	Clorhexidina solución 0.12%	Solución salina	VAP, mortalidad	La clorhexidina redujo significativamente la incidencia de neumonía en el día 3
Ozcaka, 2012	Turquía	ECA	61	Clorhexidina 0.2%	Solución salina	VAP, mortalidad, duración de la ventilación y tiempo de hospitalización en UCI	La tasa de desarrollo de la VAP fue significativamente más alta en el grupo de control que en el grupo CHX (68.8% vs. 41.4%. respectivamente; p = 0.03) con OR 3.12 (IC95% = 1.09-8.91).

Panchabhai, 2009	USA	ECA	471	Clorhexidina 0.2%	Solución de permanganato de potasio	VAP, mortalidad, tiempo de hospitalización en UCI	VAP ese observó en 16/224 sujetos en el grupo de clorhexidina y 19/247 en el grupo control (RR 0.93. IC 95% 0.49-1.76. p=0.82).
Tantipong, 2008	Tailandia	ECA	207	Clorhexidina 2%	Solución salina	VAP	La incidencia de VAP en el grupo de clorhexidina fue del 4.9% (5/102). Y en el grupo de solución salina fue del 11.4% (12/105) (p=0.08).
Zand, 2017	Irán	ECA	114	Clorhexidina 2%	Clorhexidina 0.2%	Tiempo de hospitalización en UCI, duración de la ventilación mecánica, mortalidad	Hubo una reducción significativa de la VAP (p=0.007) y de la colonización orofaríngea (p=0.007) en el grupo de clorhexidina al 2% en comparación con el otro grupo.

Evaluación del riesgo de sesgo

De los 7 ensayos evaluados a través del RoB 2.0, un estudio (32) tuvo un alto riesgo de sesgo, mientras que 2 estudios (25, 28) se consideraron como algunas preocupaciones de riesgo de sesgo y cuatro estudios (27, 29-31) tuvieron un bajo riesgo de sesgo.

Efecto de la clorhexidina en los desenlaces primarios

Respecto a los desenlaces primarios, se observa que la clorhexidina no disminuyó significativamente la mortalidad, comparado con el grupo control (RR 1.08; IC95% 0.83-1.39; $p=0.47$; Figura 1). Igualmente, la clorhexidina no disminuyó significativamente la incidencia de neumonía asociada a ventilación mecánica (RR 0.69; IC95% 0.45-1.06; $p=0.08$; Figura 2).

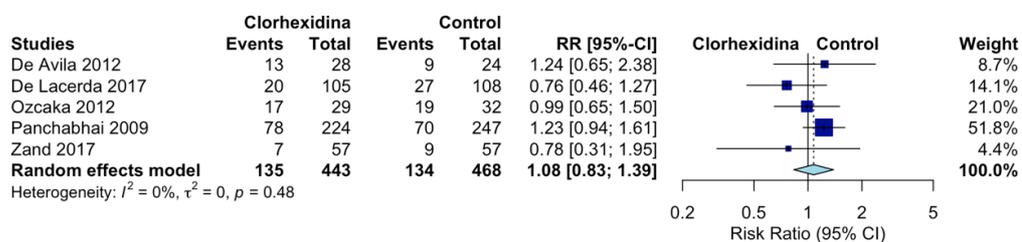


Figura 1. Efecto de la clorhexidina en la mortalidad

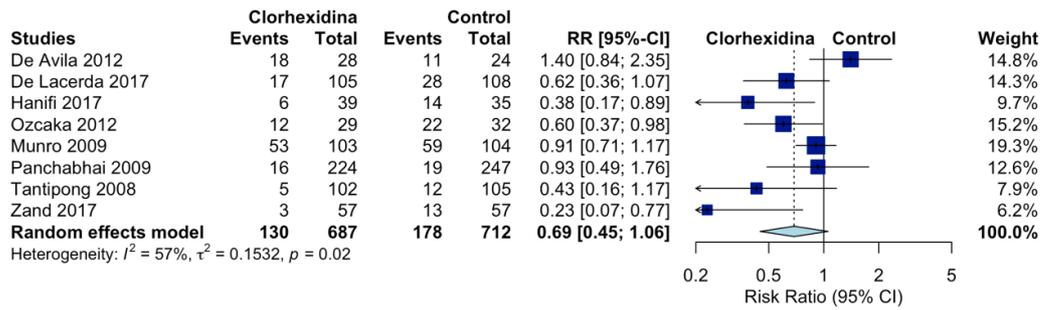


Figura 2. Efecto de la clorhexidina en la incidencia de neumonía asociada a ventilación mecánica

Efecto de la clorhexidina en los desenlaces secundarios

Relacionado a los desenlaces secundarios, se observa que la clorhexidina no disminuyó significativamente el tiempo de hospitalización en la unidad de cuidados intensivos, comparado con el control (MD -1.65; IC95% -3.53-0.23; $p=0.06$; Figura 3). Por otro lado, se observa que la clorhexidina no disminuyó significativamente la duración de la ventilación mecánica comparado con el control (MD -0.75; IC95% -30.17-28.67; $p= 0.80$; Figura 4).

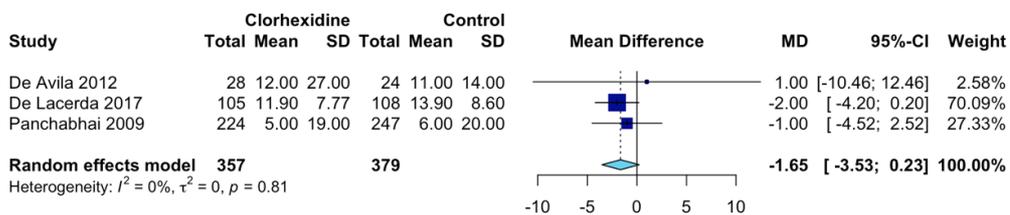


Figura 3. Efecto de la clorhexidina en el tiempo de hospitalización en la unidad de cuidados intensivos

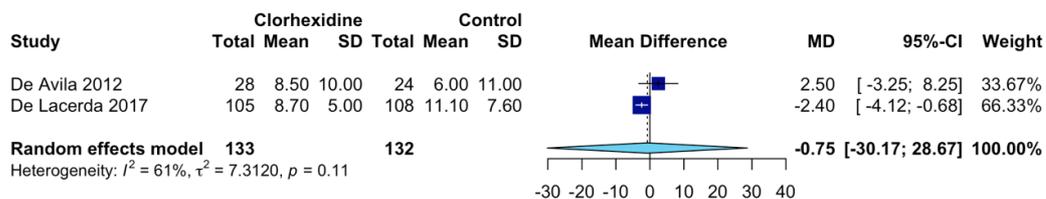


Figura 4. Efecto de la clorhexidina en la duración de la ventilación mecánica

Análisis de subgrupo

Se realizó el análisis por subgrupo según la concentración de clorhexidina (Clorhexidina 2% versus Clorhexidina <2%). No se encontraron diferencias respecto al análisis principal para los desenlaces mortalidad (Figura 5), VAP (Figura 6), tiempo de internamiento en la unidad de cuidados intensivos (Figura 7) y duración de la ventilación mecánica (Figura 8).

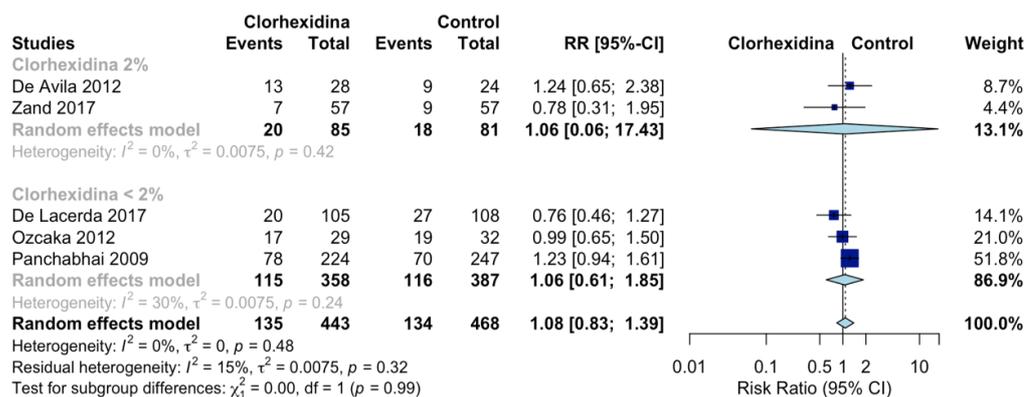


Figura 5. Efecto de la clorhexidina en la mortalidad por subgrupos según concentración de clorhexidina

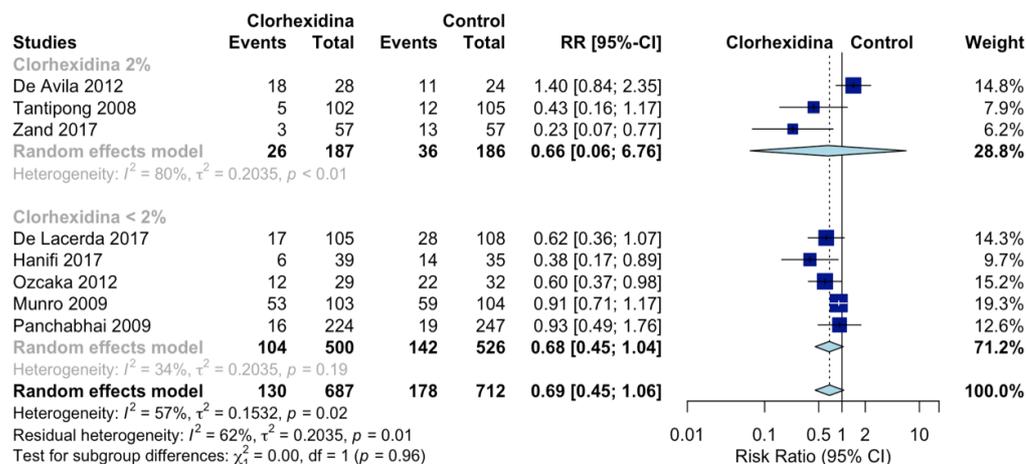


Figura 6. Efecto de la clorhexidina en la VAP por subgrupos según concentración de clorhexidina

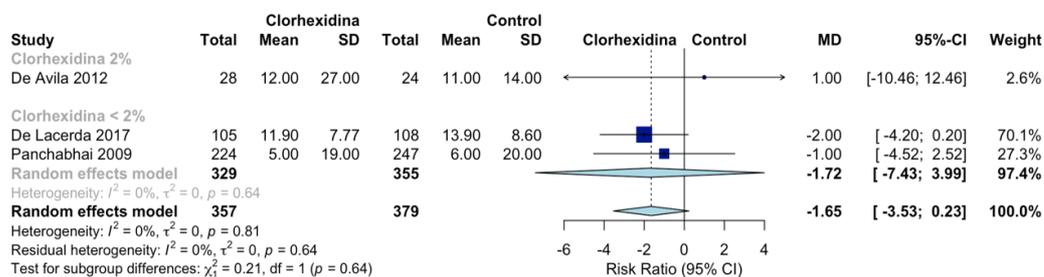


Figura 7. Efecto de la clorhexidina en el tiempo de internamiento en la unidad de cuidados intensivos por subgrupos según concentración de clorhexidina

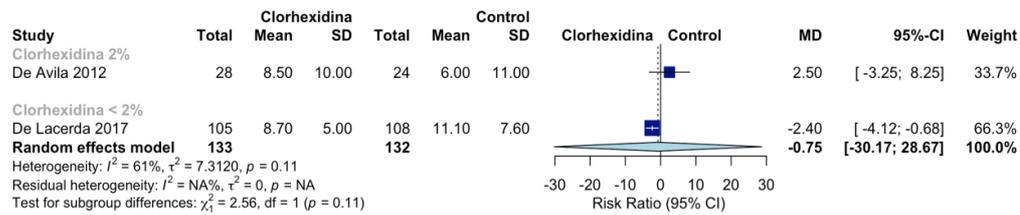


Figura 8. Efecto de la clorhexidina en la duración de la ventilación mecánica por subgrupos según concentración de clorhexidina

Análisis de sesgo de publicación

Mediante el test de Egger (33), se evaluó la posibilidad de sesgo de publicación. Se obtuvo que el Tau^2 fue 1.60 y el valor de $p=0.09$, por lo que no se puede asumir la posibilidad de asimetría y por lo tanto se asume que no existe sesgo de publicación (Gráfico 1).

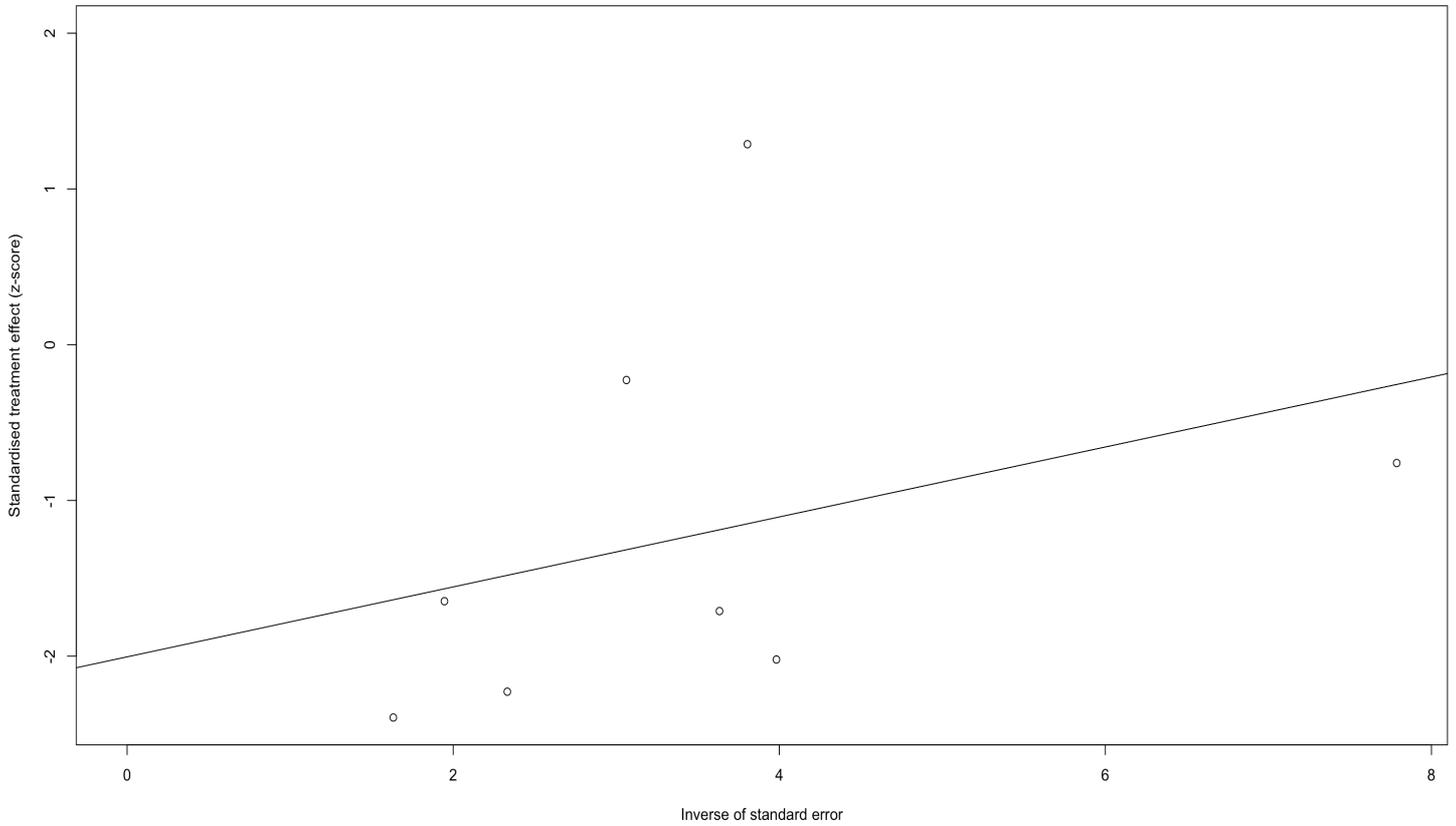


Gráfico 1. Funnel plot de los estudios incluidos para la evaluación de sesgo de publicación

IV. DISCUSIÓN

La presente revisión sistemática y metaanálisis se centró en evaluar la eficacia de la clorhexidina en la prevención de neumonía asociada a ventilación mecánica en la unidad de cuidados intensivos del adulto. Los resultados obtenidos indican que la clorhexidina no disminuyó significativamente la mortalidad, la incidencia de VAP, el tiempo de internamiento en la UCI, ni la duración de la ventilación mecánica en comparación con el grupo control. Estos hallazgos son de gran relevancia para la práctica clínica y la toma de decisiones en la UCI, y se discuten a continuación en detalle.

La VAP es una complicación común y grave en pacientes que requieren ventilación mecánica, y se asocia con una mayor morbilidad, mortalidad y costos de atención médica (34). La clorhexidina, un antiséptico de amplio espectro, se ha utilizado ampliamente en la práctica clínica para la higiene oral en pacientes intubados con la esperanza de reducir la incidencia de VAP (35). Sin embargo, estos hallazgos sugieren que la clorhexidina no disminuyó significativamente la incidencia de VAP. Este resultado es consistente con estudios previos que también encontraron una falta de efecto protector de la clorhexidina contra la VAP (36, 37)

Contrariamente a estos hallazgos, un meta-análisis publicado por Zamora et al (38), donde evaluaron diez ensayos controlados aleatorizados (n=2373) que analizaron la eficacia de la clorhexidina versus ausencia de clorhexidina. Los autores encontraron que la clorhexidina disminuye el riesgo de VAP comparado con pacientes que no recibieron intervención de

clorhexidina (RR 0.70; IC95% 0.55-0.89). Sin embargo, en la consulta individual de los estudios incluidos, se observó que el desenlace VAP fue considerado como riesgo de colonización y no con el diagnóstico de neumonía asociada a ventilación, por lo que las conclusiones dictaminadas por los autores son inciertas.

En cuanto a la mortalidad, los resultados del presente estudio indican que la clorhexidina no disminuyó significativamente la mortalidad en comparación con el grupo control. Este hallazgo es consistente con estudios previos que también encontraron una falta de efecto de la clorhexidina en la mortalidad en pacientes de la UCI (25, 39). Sin embargo, es importante tener en cuenta que la mortalidad es un desenlace complejo que puede ser influenciado por una multitud de factores, incluyendo la gravedad de la enfermedad subyacente, las comorbilidades, y la calidad de la atención médica, entre otros. Por lo tanto, la falta de efecto de la clorhexidina en la mortalidad no necesariamente implica que la clorhexidina no tenga ningún beneficio en la prevención de la VAP o en la mejora de otros desenlaces en pacientes de la UCI.

En relación con los desenlaces secundarios, estos resultados indican que la clorhexidina no disminuyó significativamente el tiempo de internamiento en la UCI ni la duración de la ventilación mecánica en comparación con el grupo control. Estos hallazgos son consistentes con estudios previos que también encontraron una falta de efecto de la clorhexidina en estos desenlaces (40, 41). Sin embargo, es importante tener en cuenta que estos desenlaces también pueden ser influenciados por una multitud de factores,

incluyendo la gravedad de la enfermedad subyacente, las comorbilidades, y la calidad de la atención médica, entre otros. Por lo tanto, la falta de efecto de la clorhexidina en estos desenlaces no necesariamente implica que la clorhexidina no tenga ningún beneficio en la prevención de la VAP o en la mejora de otros desenlaces en pacientes de la UCI.

A pesar de los hallazgos de este estudio, es importante tener en cuenta que la clorhexidina puede tener otros beneficios en la UCI que no se evaluaron en este estudio. Por ejemplo, la clorhexidina ha demostrado ser efectiva en la prevención de la infección del torrente sanguíneo relacionada con el catéter y la infección del sitio quirúrgico, que son complicaciones comunes y graves en la UCI (42, 43). Además, la clorhexidina puede mejorar la higiene oral y el confort del paciente, lo cual es importante para la calidad de vida de los pacientes de la UCI (44)

Es importante destacar que, aunque estos hallazgos sugieren que la clorhexidina no disminuyó significativamente la incidencia de VAP, la mortalidad, el tiempo de internamiento en la UCI, ni la duración de la ventilación mecánica, esto no necesariamente implica que la clorhexidina no debería ser utilizada en la UCI. La decisión de utilizar la clorhexidina debe basarse en una evaluación cuidadosa de los beneficios y riesgos potenciales, teniendo en cuenta las características individuales del paciente y el contexto clínico. Por ejemplo, en pacientes con alto riesgo de NAV o infección del torrente sanguíneo relacionada con el catéter, los beneficios potenciales de la clorhexidina pueden superar los riesgos potenciales.

V. CONCLUSIONES

En conclusión, los hallazgos de este estudio sugieren que la clorhexidina no disminuyó significativamente la incidencia de VAP, la mortalidad, el tiempo de internamiento en la UCI, ni la duración de la ventilación mecánica en comparación con el grupo control. La decisión de utilizar la clorhexidina debe basarse en una evaluación cuidadosa de los beneficios y riesgos potenciales, teniendo en cuenta las características individuales del paciente y el contexto clínico.

VI. LIMITACIONES

Este estudio tiene varias fortalezas. En primer lugar, se realizó una búsqueda exhaustiva de la literatura y aplicamos criterios de inclusión y exclusión rigurosos para seleccionar los estudios para nuestro metaanálisis. En segundo lugar, se evaluaron tanto los desenlaces primarios como los secundarios, lo que proporciona una visión más completa de la eficacia de la clorhexidina en la prevención de la NAV en la UCI. En tercer lugar, se utilizaron métodos estadísticos robustos para combinar los resultados de los estudios individuales y estimar el efecto global de la clorhexidina.

Sin embargo, este estudio también tiene algunas limitaciones. En primer lugar, la calidad de los estudios incluidos en este metaanálisis fue variable, lo cual puede haber influido en los hallazgos. En segundo lugar, hubo heterogeneidad entre los estudios en términos de las características de los pacientes, las intervenciones de control, y los criterios de diagnóstico de la VAP, lo cual puede haber influido en los hallazgos. En tercer lugar, no se

pudo evaluar el efecto de la clorhexidina en otros desenlaces importantes, como la calidad de vida de los pacientes o los costos de atención médica. Cabe resaltar, que las intervenciones comparadas en este estudio fueron en función de la clorhexidina en diferentes concentraciones (2% y <2%), mientras que el denominado “grupo control”, fue considerado como cuidado estándar, placebo y otras concentraciones de clorhexidina. La definición del grupo control fue establecido enteramente por los autores de cada estudio incluido en la revisión sistemática, y su generalización como un brazo de comparación no constituye un posible sesgo de comparación o medición, puesto que todos los tratamientos de control fueron considerados como estándar en cada uno de los estudios evaluados por los autores.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. La Combe B, Maherault AC, Messika J, Billard-Pomares T, Branger C, Landraud L, et al. Oropharyngeal Bacterial Colonization after Chlorhexidine Mouthwash in Mechanically Ventilated Critically Ill Patients. *Anesthesiology*. 2018;129(6):1140-8. doi:10.1097/aln.0000000000002451.
2. Safdar N, Dezfulian C, Collard HR, Saint S. Clinical and economic consequences of ventilator-associated pneumonia: a systematic review. *Critical care medicine*. 2005;33(10):2184-93.
3. Chastre J, Fagon J-Y. Ventilator-associated pneumonia. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2002;165(7):867-903.
4. Kollef MH. Prevention of hospital-associated pneumonia and ventilator-associated pneumonia. *Critical care medicine*. 2004;32(6):1396-405.
5. Pisano A, Capasso A. Chlorhexidine Oral Rinse to Reduce Perioperative Mortality. *Reducing Mortality in the Perioperative Period*: Springer; 2014. p. 93-9.
6. Derde LP, Bonten MJ. Oropharyngeal decontamination in intensive care patients: less is not more. *Crit Care*. 2009;13(5):183. doi:10.1186/cc8013.
7. Lewis SR, Schofield-Robinson OJ, Rhodes S, Smith AF. Chlorhexidine bathing of the critically ill for the prevention of hospital-acquired infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;8:Cd012248. doi:10.1002/14651858.CD012248.pub2.
8. Zhao D, Song J, Gao X, Gao F, Wu Y, Lu Y, et al. Selective oropharyngeal decontamination versus selective digestive decontamination in critically ill patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Drug design, development and therapy*. 2015;9:3617.
9. Kollef MH. Prevention of ventilator-associated pneumonia. *Critical Care Infectious Diseases Textbook*: Springer; 2001. p. 707-17.
10. Bouadma L, Karpanen T, Elliott T. Chlorhexidine use in adult patients on ICU. *Intensive care medicine*. 2018;44(12):2232-4.

11. Landelle C, Boyer VN, Abbas M, Genevois E, Abidi N, Naimo S, et al. Impact of a multifaceted prevention program on ventilator-associated pneumonia including selective oropharyngeal decontamination. *Intensive care medicine*. 2018;44(11):1777-86.
12. Nicolosi LN, del Carmen Rubio M, Martinez CD, Gonzalez NN, Cruz ME. Effect of oral hygiene and 0.12% chlorhexidine gluconate oral rinse in preventing ventilator-associated pneumonia after cardiovascular surgery. *Respir Care*. 2014;59(4):504-9. doi:10.4187/respcare.02666.
13. Marshall AP, Weisbrodt L, Rose L, Duncan E, Prior M, Todd L, et al. Implementing selective digestive tract decontamination in the intensive care unit: a qualitative analysis of nurse-identified considerations. *Heart & Lung: The Journal of Acute and Critical Care*. 2014;43(1):13-8.
14. Diaz-Gomez JL, Robison SW. Nasopharyngeal and Oropharyngeal Decontamination to Prevent Nosocomial Infection in Cardiac Surgery Patients. *50 Studies Every Intensivist Should Know*. 2018:282.
15. Veitz-Keenan A, Ferraiolo DM. Oral care with chlorhexidine seems effective for reducing the incidence of ventilator-associated pneumonia. *Evid Based Dent*. 2017;18(4):113-4. doi:10.1038/sj.ebd.6401272.
16. Seguin P, Laviolle B, Dahyot-Fizelier C, Dumont R, Veber B, Gergaud S, et al. Effect of oropharyngeal povidone-iodine preventive oral care on ventilator-associated pneumonia in severely brain-injured or cerebral hemorrhage patients: a multicenter, randomized controlled trial. *Critical care medicine*. 2014;42(1):1-8.
17. Klompas M. Oropharyngeal Decontamination with Antiseptics to Prevent Ventilator-Associated Pneumonia: Rethinking the Benefits of Chlorhexidine. *Semin Respir Crit Care Med*. 2017;38(3):381-90. doi:10.1055/s-0037-1602584.
18. Keyt H, Faverio P, Restrepo MI. Prevention of ventilator-associated pneumonia in the intensive care unit: a review of the clinically relevant recent advancements. *The Indian journal of medical research*. 2014;139(6):814.
19. Frost SA, Hou YC, Lombardo L, Metcalfe L, Lynch JM, Hunt L, et al. Evidence for the effectiveness of chlorhexidine bathing and health care-

associated infections among adult intensive care patients: a trial sequential meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2018;18(1):679. doi:10.1186/s12879-018-3521-y.

20. Villar CC, Pannuti CM, Nery DM, Morillo CM, Carmona MJ, Romito GA. Effectiveness of Intraoral Chlorhexidine Protocols in the Prevention of Ventilator-Associated Pneumonia: Meta-Analysis and Systematic Review. *Respir Care.* 2016;61(9):1245-59. doi:10.4187/respcare.04610.

21. Zhang TT, Tang SS, Fu LJ. The effectiveness of different concentrations of chlorhexidine for prevention of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis. *J Clin Nurs.* 2014;23(11-12):1461-75. doi:10.1111/jocn.12312.

22. Zamora Zamora F. [Effectiveness of oral care in the prevention of ventilator-associated pneumonia. systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials]. *Enferm Clin.* 2011;21(6):308-19. doi:10.1016/j.enfcli.2011.09.008.

23. Carvajal C, Pobo A, Diaz E, Lisboa T, Llaurodo M, Rello J. [Oral hygiene with chlorhexidine on the prevention of ventilator-associated pneumonia in intubated patients: a systematic review of randomized clinical trials]. *Med Clin (Barc).* 2010;135(11):491-7. doi:10.1016/j.medcli.2010.02.039.

24. IntHout J, Ioannidis JPA, Borm GF. The Hartung-Knapp-Sidik-Jonkman method for random effects meta-analysis is straightforward and considerably outperforms the standard DerSimonian-Laird method. *BMC Med Res Methodol.* 2014;14(1):25. doi:10.1186/1471-2288-14-25.

25. Tantipong H, Morkchareonpong C, Jaiyindee S, Thamlikitkul V. Randomized controlled trial and meta-analysis of oral decontamination with 2% chlorhexidine solution for the prevention of ventilator-associated pneumonia. *Infection control and hospital epidemiology.* 2008;29(2):131-6. doi:10.1086/526438.

26. Munro CL, Grap MJ, Jones DJ, McClish DK, Sessler CN. Chlorhexidine, toothbrushing, and preventing ventilator-associated pneumonia in critically ill adults. *Am J Crit Care.* 2009;18(5):428-37; quiz 38. doi:10.4037/ajcc2009792.

27. Panchabhai TS, Dangayach NS, Krishnan A, Kothari VM, Karnad DR. Oropharyngeal Cleansing With 0.2% Chlorhexidine for Prevention of Nosocomial

Pneumonia in Critically Ill Patients An Open-Label Randomized Trial With 0.01% Potassium Permanganate as Control. *Chest*. 2009;135(5):1150-6. doi:10.1378/chest.08-1321.

28. De Avila Meinberg MC, De Fátima Meinberg Cheade M, Miranda ALD, Fachini MM, Lobo SM. The use of 2% chlorhexidine gel and toothbrushing for oral hygiene of patients receiving mechanical ventilation: Effects on ventilator-associated pneumonia. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*. 2012;24(4):369-74. doi:10.1590/S0103-507X2012000400013.

29. Ozcaka O, Basoglu OK, Budunell N, Tasbakan MS, Bacakoglu F, Kinane DF. Chlorhexidine decreases the risk of ventilator-associated pneumonia in intensive care unit patients: a randomized clinical trial. *Journal of Periodontal Research*. 2012;47(5):584-92. doi:10.1111/j.1600-0765.2012.01470.x.

30. De Lacerda Vidal CF, Vidal AKL, Monteiro JGM, Cavalcanti A, Henriques APT, Oliveira M, et al. Impact of oral hygiene involving toothbrushing versus chlorhexidine in the prevention of ventilator-associated pneumonia: A randomized study. *BMC Infectious Diseases*. 2017;17(1):112. doi:http://dx.doi.org/10.1186/s12879-017-2188-0.

31. Hanifi N, Masoumi M, Jamshidi MR, Faghihzadeh S. The effect of ozonated water and chlorhexidine gluconate on prevention of ventilator-associated pneumonia: A double-blind, randomized, clinical trial. *Iranian Red Crescent Medical Journal*. 2017;19(10):e60576. doi:10.5812/ircmj.60576.

32. Zand F, Zahed L, Mansouri P, Dehghanrad F, Bahrani M, Ghorbani M. The effects of oral rinse with 0.2% and 2% chlorhexidine on oropharyngeal colonization and ventilator associated pneumonia in adults' intensive care units. *J Crit Care*. 2017;40:318-22. doi:10.1016/j.jcrc.2017.02.029.

33. Egger M, Smith GD, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ*. 1997;315(7109):629. doi:10.1136/bmj.315.7109.629.

34. Torres A, Niederman MS, Chastre J, Ewig S, Fernandez-Vandellos P, Hanberger H, et al. International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated

pneumonia: Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia (HAP)/ventilator-associated pneumonia (VAP) of the European Respiratory Society (ERS), European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT). *Eur Respir J.* 2017;50(3). doi:10.1183/13993003.00582-2017.

35. 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.* 2011;11(11):845-54. doi:10.1016/s1473-3099(11)70127-x.

36. Klompas M, Speck K, Howell MD, Greene LR, Berenholtz SM. Reappraisal of routine oral care with chlorhexidine gluconate for patients receiving mechanical ventilation: systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2014;174(5):751-61. doi:10.1001/jamainternmed.2014.359.

37. Price R, MacLennan G, Glen J. Selective digestive or oropharyngeal decontamination and topical oropharyngeal chlorhexidine for prevention of death in general intensive care: systematic review and network meta-analysis. *Bmj-British Medical Journal.* 2014;348. doi:10.1136/bmj.g2197.

38. Zamora-Zamora F. Effectiveness of oral care in the prevention of ventilator-associated pneumonia. systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *Enfermeria Clinica.* 2011;21(6):308-19. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.enfcli.2011.09.008.

39. 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(7):1017-26. doi:10.1007/s00134-018-5171-3.

40. Chan EY, Ruest A, Meade MO, Cook DJ. Oral decontamination for prevention of pneumonia in mechanically ventilated adults: systematic review and meta-analysis. *Bmj-British Medical Journal.* 2007;334(7599):889-93. doi:10.1136/bmj.39136.528160.BE.

41. Silvestri L, van Saene HK, Milanese M, Gregori D, Gullo A. Selective decontamination of the digestive tract reduces bacterial bloodstream infection and mortality in critically ill patients. Systematic review of randomized, controlled trials. *J Hosp Infect.* 2007;65(3):187-203. doi:10.1016/j.jhin.2006.10.014.
42. Darouiche RO, Wall MJ, Jr., Itani KM, Otterson MF, Webb AL, Carrick MM, et al. Chlorhexidine-Alcohol versus Povidone-Iodine for Surgical-Site Antisepsis. *N Engl J Med.* 2010;362(1):18-26. doi:10.1056/NEJMoa0810988.
43. Mimosz O, Lucet JC, Kerforne T, Pascal J, Souweine B, Goudet V, et al. Skin antisepsis with chlorhexidine-alcohol versus povidone iodine-alcohol, with and without skin scrubbing, for prevention of intravascular-catheter-related infection (CLEAN): an open-label, multicentre, randomised, controlled, two-by-two factorial trial. *Lancet.* 2015;386(10008):2069-77. doi:10.1016/s0140-6736(15)00244-5.
44. Terezakis E, Needleman I, Kumar N, Moles D, Agudo E. The impact of hospitalization on oral health: a systematic review. *J Clin Periodontol.* 2011;38(7):628-36. doi:10.1111/j.1600-051X.2011.01727.x.

Anexos

a. Estrategia de búsqueda en Pubmed

(Chlorhexidine OR "Chlorhexidine Hydrochloride" OR "Hydrochloride, Chlorhexidine" OR Tubulicid OR Novalsan OR "Sebidin A" OR "Chlorhexidine Acetate" OR "Acetate, Chlorhexidine") AND ("Pneumonia, Ventilator-Associated" OR "Ventilator-Associated Pneumonia" OR "Ventilator Associated Pneumonia")

b. Estrategia de búsqueda en SCOPUS

TITLE-ABS-KEY(Chlorhexidine OR "Chlorhexidine Hydrochloride" OR Tubulicid OR Novalsan OR "Sebidin A" OR "Chlorhexidine Acetate") AND TITLE-ABS-KEY("Pneumonia, Ventilator-Associated" OR "Ventilator-Associated Pneumonia" OR "Ventilator Associated Pneumonia")

c. Estrategia de búsqueda en Web of Science

TS=(Chlorhexidine OR "Chlorhexidine Hydrochloride" OR Tubulicid OR Novalsan OR "Sebidin A" OR "Chlorhexidine Acetate") AND TS=("Pneumonia, Ventilator-Associated" OR "Ventilator-Associated Pneumonia" OR "Ventilator Associated Pneumonia")

d. Estrategia de búsqueda en Cochrane Library

(Chlorhexidine OR "Chlorhexidine Hydrochloride" OR "Hydrochloride, Chlorhexidine" OR Tubulicid OR Novalsan OR "Sebidin A" OR "Chlorhexidine Acetate" OR "Acetate, Chlorhexidine"):ti,ab,kw AND ("Pneumonia, Ventilator-Associated" OR "Ventilator-Associated Pneumonia" OR "Ventilator Associated Pneumonia"):ti,ab,kw

e. Estrategia de búsqueda en Embase

'chlorhexidine'/exp OR 'chlorhexidine' AND 'ventilator associated pneumonia'