

**UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO**  
**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA**  
**ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA**



**TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO**

**EFICACIA DEL ENJUAGUE ORAL CON CLORHEXIDINA EN LA PREVENCIÓN  
DE NEUMONÍA ASOCIADA A VENTILACIÓN MECÁNICA EN NIÑOS: REVISIÓN  
SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS**

AUTORA: Vela Pairazamán Andreina Alejandra

ASESOR: Peralta Chávez Víctor

**TRUJILLO – PERÚ**

**2020**

## ÍNDICE

DEDICATORIA .....	1
AGRADECIMIENTO .....	2
RESUMEN .....	3
ABSTRACT .....	4
I. INTRODUCCIÓN .....	5
1. ENUNCIADO DEL PROBLEMA .....	10
2. OBJETIVOS .....	10
3. HIPOTESIS .....	11
II. MATERIAL Y MÉTODOS .....	12
2.1. Diseño del estudio .....	12
2.2. Población, muestra y muestreo .....	13
2.3. Definición operacional de variables .....	14
2.4. Aspectos Éticos .....	19
III. RESULTADOS .....	19
IV. DISCUSIÓN .....	27
V. CONCLUSIONES .....	30
VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	31
VII. ANEXOS .....	34

## **DEDICATORIA**

El presente estudio lo dedico con infinito amor a los seres que se siempre creyeron en mí, mi familia, en especial a mis padres, Nilo y Alejandrina por haberme forjado como la persona que soy en la actualidad; muchos de mis logros se los debo a ustedes entre los que se incluye este, siempre me motivaron constantemente para alcanzar mis anhelos.

A mis hermanas Jahayra y Lisset, en ellas tengo un espejo en el cual me quiero reflejar, pues sus virtudes me hacen admirarlas cada día más.

A mis sobrinos Diego, Ariana, Axel y Thiago, gracias por permitirme ser parte de su vida y por permitirme ser parte de su orgullo.

## **AGRADECIMIENTO**

Agradezco a Dios y a mis padres por estar presente no solo en esta etapa tan importante de mi vida, sino en todo momento ofreciéndome lo mejor y buscando lo mejor para mi persona, también a mis abuelos Lorenzo y María por enseñarme el significado de valentía y fortaleza con cada uno de sus acciones a lo largo de su vida.

## RESUMEN

**Introducción:** El riesgo de infección en niños que requieren asistencia por ventilación mecánica es alto, teniendo como consecuencia a la Neumonía Asociada a Ventilador (NAV). El cuidado en la higiene bucal es un punto importante a tratar y mejorar para prevenir dicha patología, por ello estudiamos la eficacia de la clorhexidina, en sus diferentes presentaciones (solución y gel), frente a otros enjuagues bucales, por sus útiles propiedades para la prevención de NAV.

**Objetivo:** Determinar si el enjuague oral con clorhexidina es más eficaz que otras soluciones orales en la prevención de neumonía asociada a ventilación mecánica en niños.

**Métodos:** Se realizó una Revisión Sistemática de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) en 3 bases de datos que midan la eficacia del enjuague de clorhexidina en la prevención de neumonía asociada a ventilador mecánico en niños. Dos autores seleccionaron estudios, extrajeron datos y evaluaron el riesgo de sesgo de manera independiente.

**Resultados:** La clorhexidina (en su presentación de gel y solución) no reduce el riesgo de neumonía asociada a ventilación mecánica en niños en comparación con placebo (RR 1.14; IC95% 0.76-1.72;  $p=0.50$ ;  $I^2 = 0.0\%$  (0.0%; 46.5%)). Así mismo, la clorhexidina no reduce el riesgo de mortalidad en comparación con placebo (agua estéril y suero salino) (RR 0.80; IC95% 0.52-1.22;  $p=0.50$ ;  $I^2 = 0.0\%$ ) Finalmente, respecto al tiempo de estancia hospitalaria, no hay diferencia significativa en la diferencia de medias entre el uso de clorhexidina, comparada con placebo (MD 1.01; IC95% -7.69- 9.71;  $p= 0.82$ ;  $I^2 = 23.7\%$ ), según la revisión realizada, los estudios en relación a la eficacia de clorhexidina frente al placebo demostraron que el enjuague oral con clorhexidina no es más eficaz.

**Conclusiones:** El enjuague oral con clorhexidina no es eficaz en la prevención de neumonía asociada a ventilación mecánica en niños.

**Palabras claves:** Enjuague bucal, Clorhexidina, Neumonía asociado a ventilador mecánico, niños.

## **ABSTRACT**

**Introduction:** The risk of infection in children requiring assistance by mechanical ventilation is high, resulting in Ventilator-Associated Pneumonia (VAP). Care in oral hygiene is an important point to treat and improve to prevent such pathology. For this reason, we studied chlorhexidine, in its different presentations, compared to other mouthwashes, for its useful properties for the prevention of VAP.

**Objective:** To determine if the oral rinse with chlorhexidine is more effective than other oral solutions in the prevention of pneumonia associated with mechanical ventilation in children.

**Methods:** A Systematic Review of randomized clinical trials (RCTs) was performed in 3 databases measuring the efficacy of chlorhexidine rinsing in the prevention of mechanical ventilator-associated pneumonia in children. Two authors selected studies, extracted data, and assessed risk of bias independently.

**Results:** Chlorhexidine does not reduce the risk of pneumonia associated with mechanical ventilation in children compared to placebo (RR 1.14; 95% CI 0.76-1.72;  $p = 0.50$ ;  $I^2 = 0.0\%$  (0.0%; 46.5%)). Likewise, chlorhexidine not reducing the risk of mortality compared to placebo (RR 0.80; 95% CI 0.52-1.22;  $p = 0.50$ ;  $I^2 = 0.0\%$ ) Finally, regarding the length of hospital stay, there is no significant difference in the difference in means between use of chlorhexidine, compared to placebo (DM 1.01; 95% CI -7.69- 9.71;  $p = 0.82$ ;  $I^2 = 23.7\%$ ).

**Conclusions:** Chlorhexidine oral rinse is not effective in preventing pneumonia associated with mechanical ventilation in children.

**Key words:** Mouth rinse, Chlorhexidine, Pneumonia associated with mechanical ventilator, children.



## I. INTRODUCCIÓN

El riesgo de infección en niños que requieren asistencia por ventilación mecánica es alto, teniendo como consecuencia a la Neumonía Asociada a Ventilador (NAV) pues, este procedimiento, es invasivo; así, el cuidado en la higiene bucal es un punto importante a tratar y mejorar para prevenir dicha patología(1) , la misma que causa aumento en los días de estancia hospitalaria e índice de mortalidad en niños que se encuentran en el servicio de Unidad de Cuidados Intensivos(UCI)(2) por ello estudiamos la eficacia de la clorhexidina, frente a otros enjuagues bucales, por sus propiedades útiles para la prevención de NAV(3).

La neumonía asociado a ventilador mecánico se desarrolla 48 horas después haber intubado al paciente e iniciado la ventilación(4), según un estudio realizado en el 2016 por Treence Wong, et al, indica que afecta del 4,8% al 7,5% de los pacientes intubados por más de 24 horas(5). El tracto respiratorio inferior se ve perjudicado al ingresar el tubo endotraqueal, porque ocasiona el ingreso de bacterias que provienen de la orofarínge(6) esto causa, una colonización microbiana que llega al pulmón, que provoca una infección pulmonar ya que hay fallo de los sistemas de defensa(7).

La clorhexidina es una bis-biguanida policationica que tiene afinidad por la membrana de la mucosa bucal, proteínas de las glándulas salivales y biofilm de la boca. En un ensayo clínico realizado en el 2018 por Mohsen Meidani, et al, se indica que el efecto de la clorhexidina es 100 veces más eficaz comparado con el permanganato de potasio porque la clorhexidina daña la pared celular y coagula las proteínas citoplasmáticas de las bacterias, a diferencia del permanganato de potasio que por su efecto oxidativo en la pared celular bacteriana, debilita su función antiséptica(8).

El efecto del gluconato de clorhexidina se basa en sus propiedades antisépticas orales de amplio espectro [antibacteriano], incluye bacterias gramnegativas y grampositivas(9); dentro de este rango se encuentran los agentes que causan NAV frecuentemente: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, reduciendo su colonización ya que estos agentes se van a sumar a la flora bucal habitual conforme pase la estancia hospitalaria en la Unidad de Cuidados Intensivos(10).

Su efecto antibacteriano in vitro depende de la concentración y la frecuencia con que se administra para que actúe frente a bacterias multirresistentes(11), además el antiséptico oral se adhiere a la mucosa oral por más de 6 horas, actúa con mayor rapidez, tiene efecto antiplaca dental, lo cual beneficia a no proliferación de microorganismo a partir de la placa dental que se acumula en la superficie dental; la tasa de resistencia es mínima y se puede obtener en sus diferentes concentraciones(12).

Otros beneficios de la clorhexidina su aplicación; Mary Jo Grap et al, en su estudio realizado en el 2011 concluyó que una aplicación temprana y única de clorhexidina a la cavidad oral puede reducir significativamente la neumonía asociada a ventilador mecánico(13), pero otros estudios indican que a mayor veces (3-4 veces al día) la aplicación de esta solución antiséptica, mejor es el efecto antibacteriano porque el tiempo de acción será prolongado(7). En cuanto a la aplicación del antiséptico antes de la intubación se ha demostrado que no tiene ningún efecto en prevenir o reducir la neumonía asociado a ventilador mecánico(14).

Cabe resaltar que la técnica para administrar esta solución antiséptica es muy simple de realizar por el corto tiempo que el personal de salud utiliza para aplicarla(15); el uso de materiales de fácil manipulación como, por ejemplo, un hisopo oral no daña la cavidad oral ni ponen en riesgo la vida del paciente porque la cantidad a aplicar es muy pequeña lo cual no dificultad el trabajo, además, el bajo costo de la solución permite ser más accesible a la población(16).

Su actividad antibacteriana, antiviral, antifúngica, la manera como es captada por los tejidos orales para luego liberar sus propiedades lentamente y así su tiempo de acción sea más largo (sustantividad), nos hacen concluir que la clorhexidina es segura, pero aún así no debemos descartar los efectos adversos(17). En un metaanálisis realizado en el 2017 por Michael Klompas, et al, se comparó a la clorhexidina y a la povidona yodada, donde se demostró la eficacia de la clorhexidina en el estudio por su alto nivel de actividad(18).

**Nicolosi LN, et al** publicaron un estudio en el 2014 de tipo cuasi-experimental, realizado en Argentina, teniendo como objetivo determine el efecto del cepillado dental el enjuague oral con gluconato de clorhexidina al 0.12% para prevenir la neumonía asociada a ventilador mecánico después de la cirugía cardiovascular. Se estudiaron 210 pacientes programados para cirugía cardiovascular electivo, pacientes sometidos a cirugía cardíaca se inscribieron en un protocolo para controlar la biopelícula dental mediante una higiene bucal adecuada (cepillado de dientes) y enjuagues orales con 0,12% de gluconato de clorhexidina (Grupo 1), y se compararon con un grupo de control histórico (Grupo 2), que incluyó pacientes que se sometieron a cirugía cardíaca entre 2009 y 2010 y que recibieron cuidados regulares de higiene bucal. Setenta y dos horas antes de la cirugía, un dentista proporcionó instrucciones y supervisó la higiene oral con cepillado dental y clorhexidina.El resultado fue una baja incidencia de neumonía asociado a ventilador mecánico (2.7% [IC 95% 0.7–7.8] vs 8.7% [IC 95% 4.9 –14.7], P= 0.04) y una más corta estancia hospitalaria ( $9\pm 3$  d [IC 95% 8.5–9.5] vs  $10\pm 4$  d [IC 95% 9.4 –10.7], P= 0.01), en Grupo 1 no se observaron diferencias significativas en todas las causas de muerte hospitalaria entre los grupos (5.3% vs 4.7%, P> 0.99). El riesgo de desarrollar neumonía después de la cirugía fue 3 veces mayor en Grupo 2 (3.9, IC 95% 1.1–14.2). Concluyeron que la higiene bucal y enjuagues bucales con clorhexidina bajo la supervisión de un dentista demostró ser eficaz para reducir la incidencia de neumonía asociado a ventilador mecánico(17)

**Kusahara DM, et al**, en el 2012 presentaron un ensayo clínico prospectivo, aleatorizado, controlado, doble ciego, en Brasil teniendo como objetivo probar la efectividad del cuidado oral con 0.12% de clorhexidina en la disminución de Neumonía asociada a ventilador en niños en estado crítico. La muestra estuvo compuesta por 96 niños (no incluye recién nacidos) con ventilación mecánica asignados al azar al grupo de clorhexidina (cuidado oral con un cepillo de dientes y un gel antiséptico dos veces al día) y el grupo placebo (cuidado oral con un cepillo de dientes y un gel no antiséptico dos veces al día), se extrajeron muestras de secreciones orofaríngeas y traqueales 24, 48 y 96 h después de la intubación y se aplicaron las pruebas de Chi cuadrado, Fischer exacto y Mann-Whitney ( $p < 0.05$ ). El grupo de clorhexidina estaba compuesto por 46 niños, y el grupo placebo por 50 niños. Dentro de estas muestras, 15 (32.6%) niños en grupo de clorhexidina y 16 (32.0%) niños en el grupo placebo desarrollaron neumonía asociada a ventilador mecánico ( $p = 0,949$ ). Concluyeron que el uso de clorhexidina al 0,12% no modificó significativamente la incidencia de neumonía asociado a ventilador en una muestra de niños(3)

**Sebastian MR, et al**, en el 2012 presentaron un diseño doble ciego aleatorizado controlado con placebo en la unidad de cuidados intensivos pediátricos de un hospital de cuidados terciarios en el norte de la India, teniendo como objetivo estudiar la eficacia de la descontaminación de la mucosa oral con el gel de clorhexidina para la prevención de neumonía asociada a ventilador en niños entre 3 meses y 15 años. La población fue de 283 niños admitidos a la unidad de cuidados intensivos pediátricos entre noviembre de 2007 y abril de 2009, de los cuales 86 pacientes cumplieron los requisitos de estudio. 41 niños recibieron clorhexidina al 1%, mientras que 45 recibieron la aplicación de placebo. Pacientes de ambos grupos fueron comparables con respecto a las características basales. La incidencia de neumonía asociada al ventilador fue de 39.6 / 1,000 con 1% de clorhexidina y 38.1 / 1,000 con placebo (riesgo relativo 1.03, intervalo de confianza 0.44–2.42,  $p = 0.46$ ). La duración de la estancia en la unidad de cuidados intensivos y la estancia en el hospital fue una media de  $8.4 \pm 5.8$  versus  $9.6 \pm 11.4$  días ( $p = 0.58$ ) y  $16.1 \pm 10.2$  días versus  $15.1 \pm 14.3$  días ( $p = 0.19$ ) con clorhexidina y placebo, respectivamente.

Concluyeron que la aplicación del gel de clorhexidina al 1% en la mucosa oral no impidió el desarrollo de neumonía asociada al ventilador en niños de 3 meses a 15 años de edad(1).

**Jácomo A, et al**, en el 2011 presentaron un diseño prospectivo, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, realizado en Brasil, teniendo como objetivo evaluar el efecto de la higiene bucal con gluconato de clorhexidina al 0,12% sobre la incidencia de neumonía nosocomial y neumonía asociada a ventilador en niños sometidos a cirugía cardíaca, utilizando 170 niños (mayores de 3 meses y menores de 15 años) sometidos a cirugía por cardiopatía congénita, asignados al azar en 2 grupos: clorhexidina (n=87) y control (n=73) de un Hospital con cuidados terciarios de Brasil. Los datos se expresaron como mediana y rango y comparado por test Mann-Whitney U. y test  $\chi^2$ , según sea apropiado. Se realizó un análisis de subgrupos por regresión logística univariada y multivariada, con neumonía nosocomial y neumonía asociada a ventilador como variables dependientes y edad (por encima o por debajo de la mediana) y los grupos de tratamiento como variables independientes.  $P < 0.05$  fue considerado significativo. La incidencia de neumonía nosocomial fue de 29.8% versus 24.6% ( $P < 0.46$ ) y la incidencia de neumonía asociado a ventilador fue de 18.3% versus 15% ( $P < 0.57$ ) en la clorhexidina y el grupo control respectivamente. Concluyeron que la higiene oral con 0.12% de gluconato de clorhexidina no redujo la incidencia de neumonía nosocomial y neumonía asociada a ventilador en niños sometidos a cirugía cardíaca(10).

Por último, como sabemos la neumonía asociada a ventilador en niños afecta negativamente, por lo tanto, este estudio tiene como fin estudiar la eficacia de la clorhexidina y que el resultado ayude a prevenir esta infección y reducir los casos de mortalidad en los hospitales integrando en la Unidad de cuidados Intensivos pediátrica el gluconato de clorhexidina ya que tiene muchos beneficios y además demostrar su eficacia frente a otras antisépticos o soluciones orales.

## **1. Enunciado del problema:**

- ¿Es el enjuague oral con clorhexidina más eficaz que otras soluciones orales en la prevención de neumonía asociada a ventilación mecánica en niños?

## **2. Objetivos:**

### **2.1. Objetivo general:**

Determinar si el enjuague oral con clorhexidina es más eficaz que otras soluciones orales en la prevención de neumonía asociada a ventilación mecánica en niños.

### **2.2. Objetivos específicos:**

- Determinar la eficacia del enjuague oral con clorhexidina en la prevención de neumonía asociada a ventilación mecánica.
- Determinar la eficacia del enjuague bucal con suero salino en la prevención de neumonía asociada a ventilación mecánica.
- Determinar la eficacia del enjuague bucal con povidona yodada en la prevención de neumonía asociada a ventilación mecánica.
- Determinar la eficacia del enjuague bucal con matrica en la prevención de neumonía asociada a ventilación mecánica.
- Determinar la eficacia del enjuague bucal con bicarbonato sódico en la prevención de neumonía asociada a ventilación mecánica.
- Determinar la eficacia del enjuague bucal con agua estéril en la prevención de neumonía asociada a ventilación mecánica.
- Determinar la eficacia del enjuague bucal con pérsica en la prevención de neumonía asociada a ventilación mecánica.

- Determinar la eficacia del enjuague bucal con solución de té verde en la prevención de neumonía asociada a ventilación mecánica.
- Comparar la eficacia del enjuague oral con clorhexidina versus suero salino, povidona yodada, matrica, bicarbonato sódico, agua estéril, pérsica, solución de té verde en la prevención de neumonía asociada a ventilación mecánica en niños.

### **3. Hipótesis:**

- **Hipótesis alterna (Ha):**

Es eficaz el enjuague oral con clorhexidina frente a otras soluciones orales en la prevención de neumonía asociada a ventilación mecánica en niños.

- **Hipótesis nula (H0):**

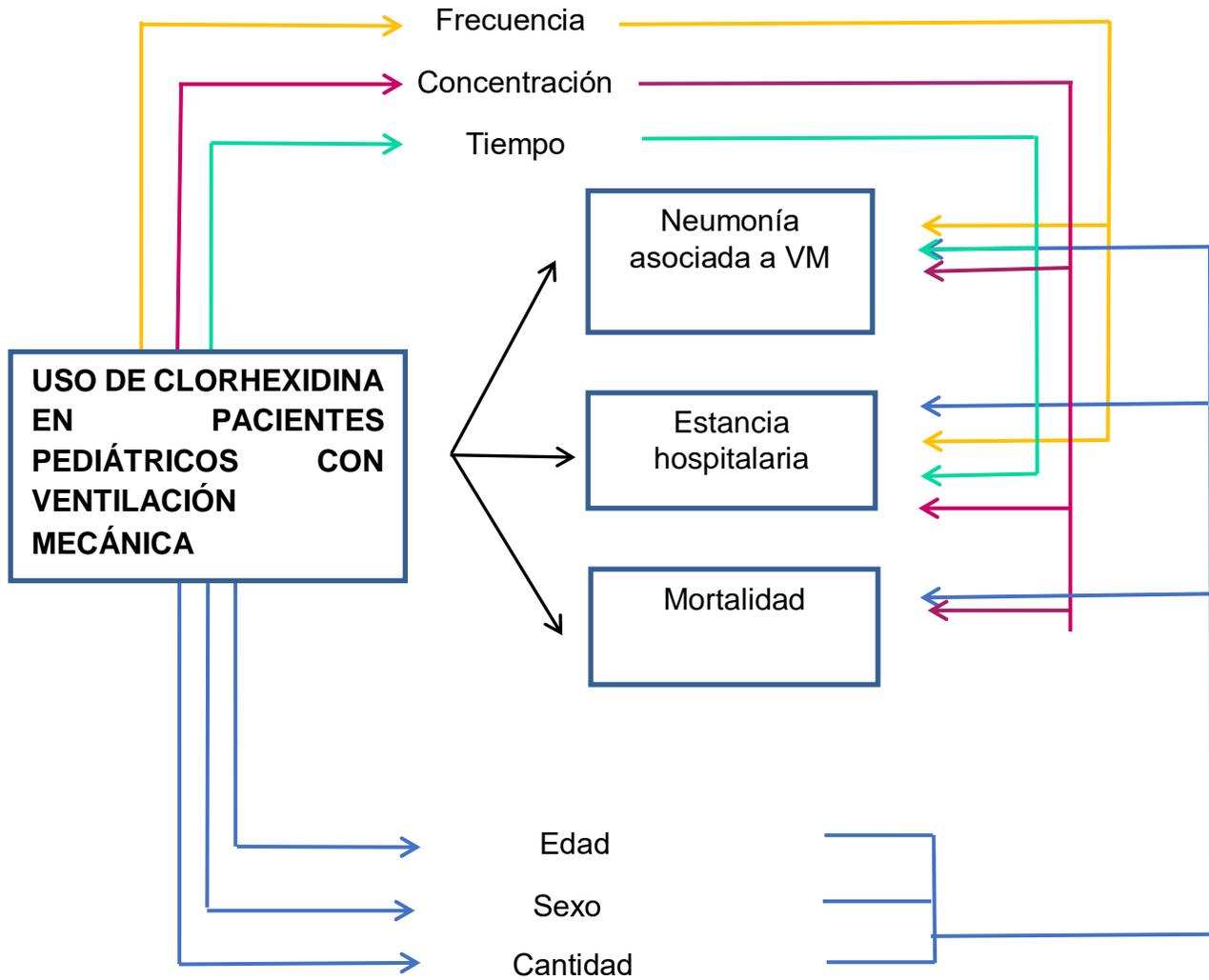
No es eficaz el enjuague oral con clorhexidina frente a otras soluciones orales en la prevención de neumonía asociada a ventilación mecánica en niños.

## II. MATERIAL Y MÉTODOS

### 7.1. Diseño de estudio:

7.1.1. Tipo de estudio: Revisión sistemática

7.1.2. Esquema de diseño: DAG (Directed Acyclic Graphs)



## **7.2. Población, muestra y muestreo:**

### **7.2.1. Población y muestra**

Por tratarse de una revisión sistemática, se incluirán todos los estudios disponibles en los motores de búsqueda que evalúan la eficacia del enjuague oral con clorhexidina versus otras soluciones orales en la prevención de neumonía asociada a ventilación mecánica en niños.

### **7.2.2. Muestra**

- **Unidad de análisis:** Estudios originales primarios
- **Unidad de muestreo:** La unidad de muestreo es equivalente a la unidad de análisis
- **Tamaño de la muestra:** No se requiere un cálculo de tamaño de muestra por ser una investigación secundaria.

### **7.2.3. Criterios de inclusión:**

- Ensayos clínicos aleatorizados que midan la eficacia de la clorhexidina frente a otras soluciones orales para la prevención de neumonía asociada en la ventilación mecánica en niños.

### **7.2.4. Criterios de exclusión:**

- Ensayos clínicos abiertos
- Ensayos clínicos triple ciego.
- Ensayos clínicos n=1.
- Ensayos clínicos unicéntricos.
- Ensayos clínicos comunitarios.

### 7.3. Definición operacional de variables

Variable	Tipo	Escala de medición	Índice	Indicador
<b>Independiente</b>				
Clorhexidina(19)	Categórica Dicotómica	Nominal	Registros clínicos	- No - Si
<b>Dependiente</b>				
Neumonía asociada a ventilación mecánica(20)(21)	Categórica Dicotómica	Nominal	Registros clínicos	- Ausente - Presente
Estancia Hospitalaria(22)	Numérica Discreta	Nominal	Registros clínicos	- Horas y minutos
Mortalidad(23)	Numérica Discreta	Intervalo	Registros clínicos	- Porcentaje (%)
<b>Intervinientes</b>				
Edad (1)	Numérica Continua	Razón	Registros clínicos	- $\geq 3$ meses - $\leq 15$ años
Sexo (24)	Categórica Dicotómica	Nominal	Registros clínicos	- Femenino - Masculino
Frecuencia(11)	Numérica Discreta	Nominal	Registros clínicos	- 3 v/d - 4 v/d
Concentración(25)	Numérica Continua	Nominal	Registros clínicos	- 0.12% - 2%
Tiempo(11)	Categórica Discreta	Nominal	Registros clínicos	- 30 s
Cantidad (10)	Numérica Continua	Nominal	Registros clínicos	- 0.3 ml por Kg

- **Clorhexidina:** Antiséptico de amplio espectro que incluye actividad frente a bacteria gramnegativas y grampositivas.
- **Neumonía asociada a ventilador mecánico:** Aparición de infección en el pulmón 48 horas después de la intubación e iniciación de la ventilación mecánica.
- **Estancia hospitalaria:** Duración del tiempo (en horas y minutos) de estadía del paciente después de cualquier procedimiento quirúrgico.
- **Mortalidad :** Proporción de personas que fallecen en un periodo de tiempo a causa de NAV.
- **Edad:** Número de años de los pacientes registrados en los estudios primarios.
- **Sexo:** Sexo del paciente, ya sea femenino o masculino registrados en los estudios a incluir.
- **Frecuencia:** El antiséptico será aplicado 3 a 4 veces al día para mayor efecto antibacteriano.
- **Concentración:** La concentración de clorhexidina al 0.12% y 2% muestran funciones de protección contra NAV.
- **Tiempo:** El tiempo será de 30 segundos en que la clorhexidina esté en la cavidad oral.
- **Cantidad:** La solución a aplicar será de 0.3 ml del antiséptico por kilogramo de peso.

### 7.3.1. Procedimiento y Técnicas

Una vez aprobado el proyecto de investigación, se reunió al equipo de trabajo (AVP, VPCH, JCA) e independientemente cada uno de ellos procedió a recolectar e identificar los estudios usando la estrategia de búsqueda (anexo A) que se aplicaron en tres buscadores (Pubmed, Scopus, Web of Science). Igualmente, de manera individual, cada integrante del equipo revisó el título y resumen de cada estudio. Los artículos relevantes fueron seleccionados y buscados en texto completo. Como siguiente paso, se comparó los resultados obtenidos entre los miembros del equipo. Los artículos seleccionados se almacenaron en el software Endnote, usado para la elaboración y citación de las referencias bibliográficas. Además, cada autor, utilizó el programa Microsoft Excel 2016 para registrar datos relevantes para el estudio. Incluyendo las variables principales: clorhexidina, neumonía asociada a ventilador mecánico, estancia hospitalaria, mortalidad, así como variables secundarias: edad, sexo, tiempo, frecuencia, concentración, cantidad. Finalmente, se comparó e integró los resultados obtenidos. Posteriormente, se realizó la síntesis de la evidencia disponible.

Resaltar que en este proceso se armó una expresión de búsqueda inicial para encontrar artículos que den respuesta a nuestros objetivos, como el de comparar la eficacia del enjuague con clorhexidina frente a Suero salino, agua estéril, bicarbonato sódico, povidona yodada, matrica, pérsica y solución de té verde en la prevención de NAV en niños, pero en esta búsqueda solo se encontró artículos que comparan a la clorhexidina con agua estéril y suero salino, donde el estudio lo describe como un placebo. Para los demás enjuagues no se encontró estudios, por lo tanto no hubo respuesta para dichos objetivos, es por eso que no se reportan en los resultados además que la expresión de búsqueda inicial contenía los términos de los enjuagues que íbamos a comparar pero al no encontrarse resultados, se tuvo que modificar la expresión de búsqueda a la que se muestra en los anexos.

### **7.3.2. Plan de análisis de datos**

#### **A. Extracción y manejo de datos:**

De los estudios seleccionados que cumplieron con los criterios de inclusión, dos autores (VPC, AVP) extrajeron de manera independiente los datos, se utilizó formatos de extracción de datos estándares elaborados previamente. La información seleccionada cumplió con los criterios de inclusión, con el objetivo de obtener estudios con características similares. Estos son: objetivos del estudio, población estudiada, diseño de investigación, tamaño de muestra, medición de desenlaces, entre otros. La información fue extraída de los métodos, resultados, discusión y conclusiones de los estudios seleccionados. Cualquier diferencia en la selección de estudios fue discutida y se llegó a un acuerdo con un tercer autor (AHD). La información que se utilizó fue únicamente de los estudios activos relevantes al tema. En la necesidad de información extra no publicada en un artículo, se contactará al autor corresponsal para su solicitud.

#### **B. Evaluación del riesgo de sesgo en estudios:**

Los estudios se evaluaron de manera independiente respecto al riesgo de sesgo. Si es que se presentan desacuerdos, serán consultados con el tercer autor. El riesgo de sesgo de los ensayos controlados aleatorizados se realizó con el instrumento de evaluación de riesgo de sesgo de la Colaboración Cochrane. Evaluamos los siguientes criterios en la evaluación de riesgo de sesgo de ensayos aleatorizados:

- Generación de la secuencia de aleatorización (sesgo de selección)
- Ocultamiento de la asignación (sesgo de selección)
- Cegamiento (sesgo de detección y de performance), cegamiento de participantes y personal evaluados separadamente del cegamiento de la evaluación de los desenlaces.
- Datos de desenlaces incompletos (sesgo de desgaste)
- Reporte selectivo (sesgo de reporte)
- Otros sesgos

Dentro de cada ensayo aleatorizado cada criterio se describió como “bajo riesgo”, “alto riesgo” o “riesgo no claro” de sesgo tal como está explicado en el Manual Cochrane para Revisiones Sistemáticas. Con respecto a la evaluación de la calidad de estudios observacionales a incorporar, se valoró el riesgo de sesgo de cada estudio utilizando la escala Newcastle-Ottawa (NOS). Esta evaluación también se realizó de manera independiente por cada autor del equipo

#### **C. Medidas de efecto de la intervención:**

El efecto de la intervención se presentó mediante riesgo relativo (RR). Este componente tuvo un intervalo de confianza al 95%.

#### **D. Medidas de datos ausentes:**

En los casos en que los datos no fueron reportados, se contactará al autor. Por otro lado, cuando los desenlaces fueron reportados en mediana y rango intercuartil (IQR), se convirtieron estas unidades a media y desviación estándar (DE) con el objetivo de ser capaces de analizar los datos. Para ello, se utilizó la siguiente fórmula:  $x = (a+2m+b)/4$ , usando los valores de la mediana como valor “m”, y los P25 y P75 como “a” y “b” respectivamente.

#### **7.4. Aspectos éticos**

La presente investigación espera contar con la exoneración de la revisión por el Comité de Ética e Investigación de la Universidad Privada Antenor Orrego, debido a que no existe la presencia de una población vulnerable, ya que se trata de un estudio secundario.

### **III. RESULTADOS**

Se realizó la búsqueda en la base de datos, donde se identificó un total de 228 artículos. Se siguió el diagrama de selección PRISMA (Figura N°1). Se eliminó 54 duplicados. De los 174 artículos restantes, se realizó una selección según el título, y resumen, excluyendo 150, resultando en 24 artículos analizados, de los cuales sólo 3 se incluyeron en el análisis cualitativo (1,3,10) y cuantitativo (1,3,10).

#### **a. Características de los estudios incluidos**

Las características principales de los estudios se encuentran en la tabla N°2. Se identificó un total de 342 pacientes (153 mujeres, 44%). Los tres estudios identificados (1,3,10) corresponden a ensayos clínicos aleatorizados realizados entre el 2011 y 2012. Un estudio consideró como intervención a la clorhexidina al 1% comparado con placebo (1), mientras que los otros dos estudios consideraron clorhexidina al 0.12% comparado con placebo (3,10).

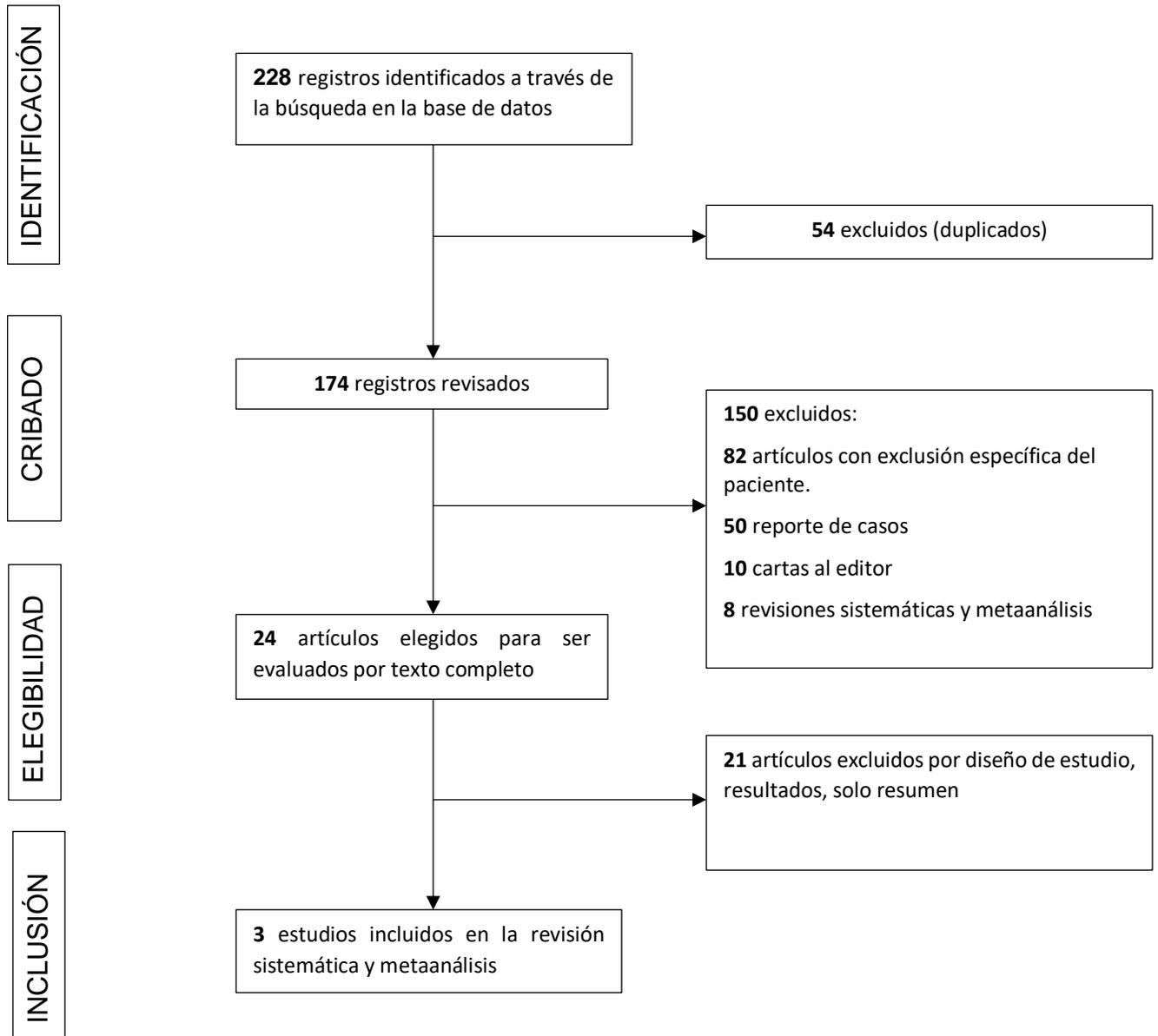
**b. Evaluación del riesgo de sesgo**

La figura N°6 describe de forma general el riesgo de sesgo para cada dimensión considerada en el manual de la colaboración Cochrane. Ningún estudio demostró alto riesgo de sesgo. Sin embargo, en ninguno de los estudios se pudo identificar si hubo cegamiento para los evaluadores, por lo que los tres estudios tuvieron una evaluación de riesgo incierta (unclear risk) (Figura N°7).

**c. Efecto de la clorhexidina en los desenlaces primarios**

La clorhexidina no reduce el riesgo de neumonía asociada a ventilación mecánica en comparación con placebo (RR 1.14; IC95% 0.76-1.72;  $p=0.50$ ;  $I^2 = 0.0\%$  (0.0%; 46.5%); Figura N°3). Así mismo, la clorhexidina no reduce el riesgo de mortalidad en comparación con placebo (RR 0.80; IC95% 0.52-1.22;  $p=0.50$ ;  $I^2 = 0.0\%$ ; Figura N° 4). Finalmente, respecto al tiempo de estancia hospitalaria, no hay diferencia significativa en la diferencia de medias entre el uso de clorhexidina, comparada con placebo (MD 1.01; IC95% -7.69- 9.71;  $p= 0.82$ ;  $I^2 = 23.7\%$ ; Figura N°5).

**FIGURA N°1.** Diagrama de flujo PRISMA para la selección de estudios.

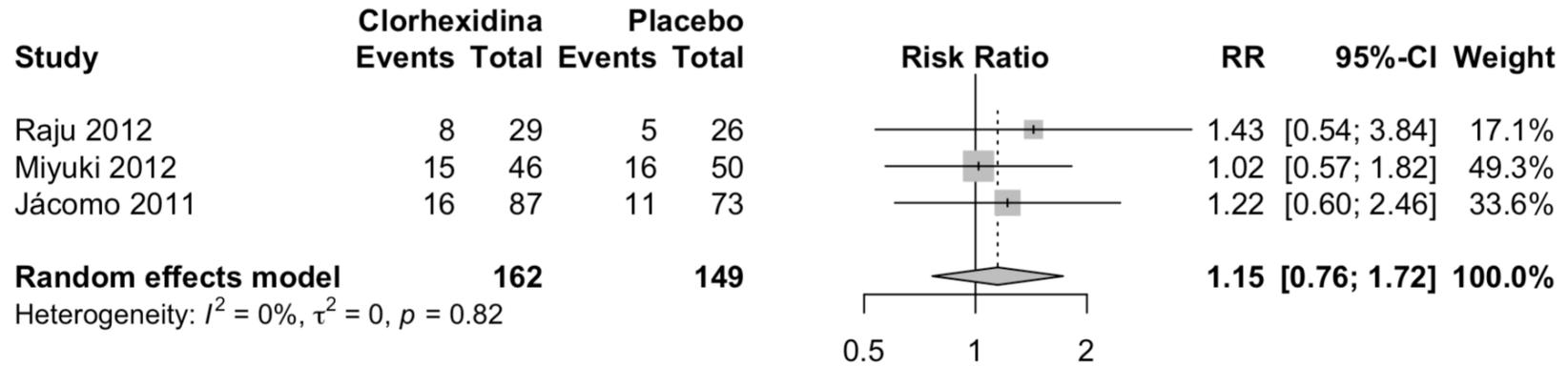


**Tabla N°2.** Características de los ensayos clínicos incluidos en el estudio.

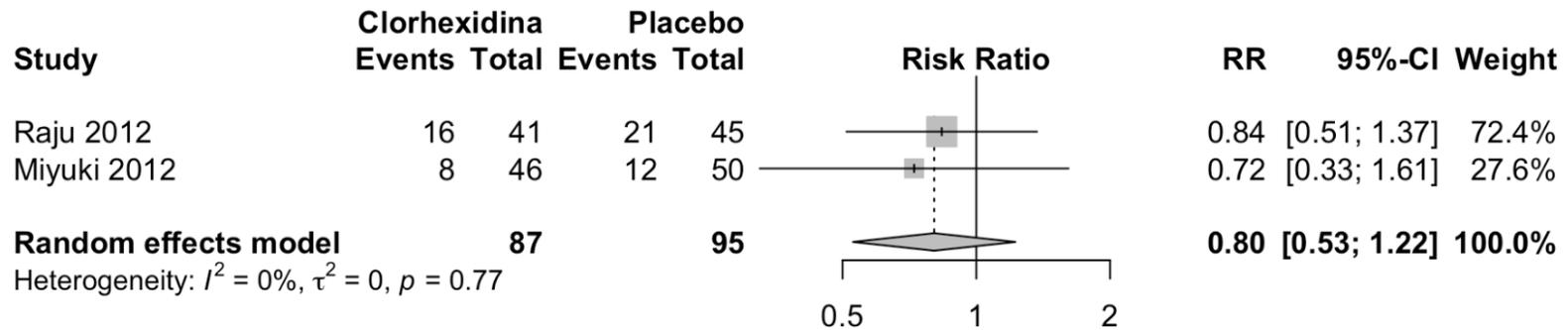
AUTOR	AÑO	TIPO DE ESTUDIO	PARTICIPANTES	OBJETIVOS	INTERVENCIÓN	CONTROL	RESULTADOS
Raju	2012	ECA	86	Estudiar la eficacia de la descontaminación de la mucosa oral con gel de clorhexidina para la prevención de la neumonía asociada al uso del respirador en niños de 3 meses a 15 años.	Clorhexidina 1% en gel	Placebo (gel)	La incidencia de la neumonía asociada a la ventilación fue de 39,6/1.000 días de ventilación con un 1% de clorhexidina y 38,1/1.000 días de ventilación con placebo (riesgo relativo 1,03, intervalo de confianza 0,44-2,42, p = 0,46). La duración de la estancia en la unidad de cuidados intensivos y la estancia en el hospital fue una media de 8,4 ± 5,8 frente a 9,6 ± 11,4 días (p = 0,58) y 16,1 ± 10,2 días frente a 15,1 ± 14,3 días (p = 0,19) con clorhexidina y placebo, respectivamente. Las tasas de mortalidad fueron similares en los dos grupos (p = 0,81).

Miyuki	2012	ECA	96	Comprobar la eficacia de la atención oral con clorhexidina al 0,12% en la disminución de la neumonía asociada al ventilador en niños gravemente enfermos.	Clorhexidina al 0,12%	Placebo (gel)	15 (32,6%) niños del grupo de la clorhexidina y 16 (32,0%) niños del grupo del placebo desarrollaron una neumonía asociada a la ventilación (p = 0,949).
Jácomo	2011	ECA	160	Evaluar el efecto de la higiene bucal con gluconato de clorhexidina al 0,12% sobre la incidencia de la neumonía nosocomial y la neumonía asociada al ventilador (VAP) en niños sometidos a cirugía cardíaca.	Clorhexidina al 0,12%	Placebo (gel)	La incidencia de la neumonía nosocomial fue del 29,8% frente al 24,6% (P=0.46) y la incidencia de la NAV fue del 18,3% frente al 15% (P=0.57 ) en el grupo de la clorhexidina y el grupo de control, respectivamente.

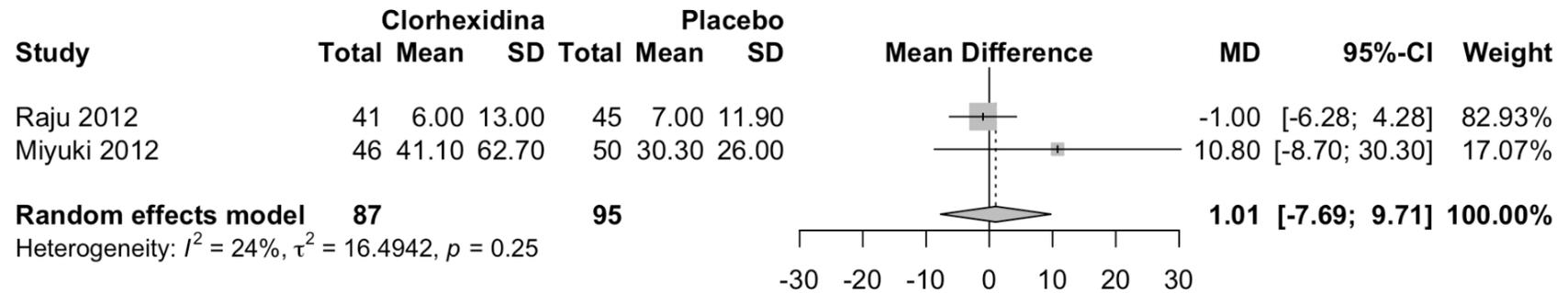
**Figura N°3.** Efecto de la clorhexidina comparado con placebo en la neumonía asociada a ventilador mecánico.



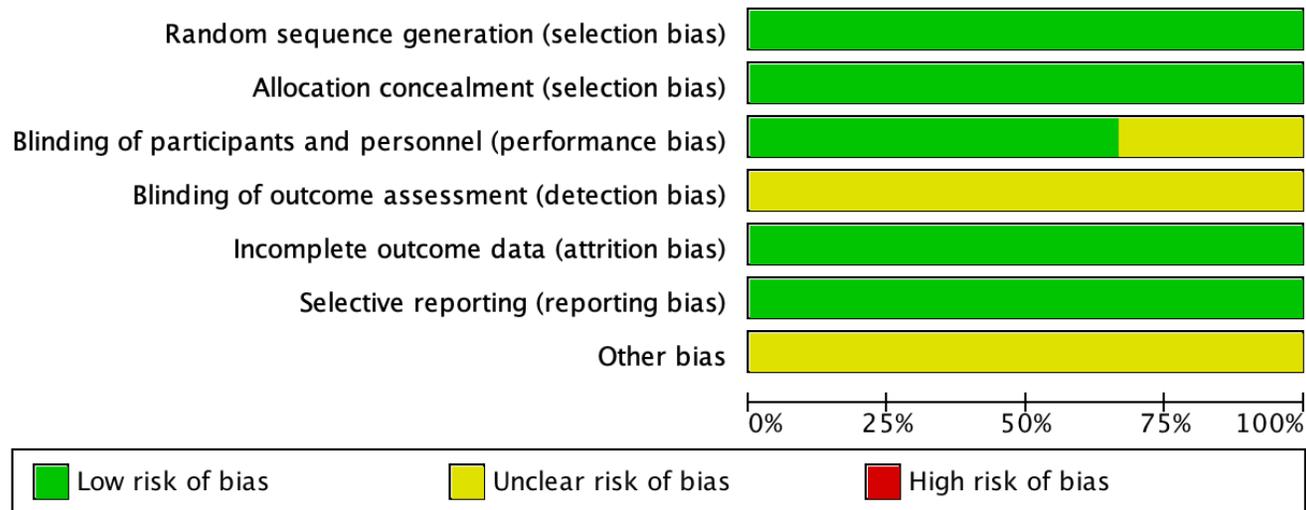
**Figura N°4.** Efecto de la clorhexidina comparado con placebo en el riesgo de mortalidad.



**Figura N°5.** Efecto de la clorhexidina comparado con placebo en la estancia hospitalaria.



**Figura N°6.** Gráfico de barras del riesgo de sesgo de los estudios incluidos.



**Figura N°7.** Evaluación del riesgo de sesgo en los estudios incluidos.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Jácomo 2011	+	+	+	?	+	+	?
Kusahara 2012	+	+	?	?	+	+	?
Sebastian 2012	+	+	+	?	+	+	?

#### IV. DISCUSIÓN

El cuidado oral en pacientes pediátricos de la UCI es esencial porque al necesitar un ventilador mecánico, diferentes patógenos aerobios van a colonizar rápidamente la zona orofaríngea por la desecación de la mucosa, disminución de la inmunoglobulina A en contenido salival, lesión mecánica por tubos nasogástricos y endotraqueales produciendo NAV en pacientes pediátricos (1).

La estancia hospitalaria es considerada un factor importante en la aparición de NAV en niños, porque al permanecer más días en UCI condiciona a adquirir mayor cantidad de gérmenes intrahospitalarios. Por lo general los pacientes que ingresan a este servicio tienen estancias hospitalarias en promedio de 8 a 10 días y este promedio se puede alargar si aparece NAV, llegando a tener de 20 a 30 días de hospitalización(26).

Los datos de mortalidad en pacientes diagnosticados con NAV se encuentra asociado a diferentes factores como la edad, disfunción multiorgánica, días de estancia hospitalaria, el propio uso del ventilador mecánico y el ser paciente crítico, por lo tanto hay un aumento de las tasas de mortalidad en estos pacientes, frente a esto se deben plantear estrategias que disminuyan el daño(20).

Esta revisión sistemática estudió la eficacia del enjuague oral con clorhexidina en la prevención de NAV en niños asociándolo a diferentes desenlaces, el primero de ellos fue la presencia de dicha patología, donde se encontró que la clorhexidina no reduce el riesgo de NAV frente al placebo, de acuerdo con los ensayos clínicos aleatorizados.

Otro desenlace que se consideró es la mortalidad, según los estudios incluidos no reduce el riesgo de dicha variable en comparación con el placebo, a diferencia del siguiente desenlace que es la estancia hospitalaria, en la cual no hay diferencias significativas en la diferencia de medias entre el uso de clorhexidina y placebo.

Dentro de estos estudios debemos destacar las diferentes formas de presentación, concentración, dosis y técnica de aplicación de la clorhexidina que interviene en los desenlaces iniciales de nuestros estudios, **Zhang, et al**, en el 2014 realizó un meta-análisis para evaluar la efectividad de la clorhexidina para la prevención de la neumonía asociada al ventilador y explorar la concentración preferida de clorhexidina, concluyendo que la concentración al 0.12% tiene mejor efecto de prevención(25).

En nuestro estudio se incluyeron dos ensayos clínicos que tenían como intervención a la clorhexidina al 0.12% los cuales no coinciden con lo anterior ya que concluyeron que el antiséptico no reduce el riesgo de NAV, **Jácomo A, et al**, en el 2011 presentaron un diseño prospectivo, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo usando clorhexidina al 0,12%, los autores consideraron que la efectividad de la solución de clorhexidina frente a las bacterias depende de las dosis, a más concentrada, más efectividad (10).

La clorhexidina tiene múltiples propiedades, una de ella ser un antiséptico de que al parecer tiene un efecto positivo frente a infecciones post operatorias de las vías aéreas inferiores, pero no en la prevención de la NAV (27). En un estudio realizado por **Kusahara DM, et al**, en el 2012, se realizó en los pacientes de ambos grupos, tanto en intervención como en control se realizó el aislamiento del organismo mediante análisis microbiológicos de las secreciones orofaríngeas y traqueales que fueron 24, 48 y 96 horas después de la intubación; los autores reportan que detectaron una colonización oral Gram negativa pasada las 48 horas post intubación en el grupo de clorhexidina, siendo estos patógenos un agente causal de NAV, concluyendo que la clorhexidina no modificó la incidencia de NAV (3)

Una de las propiedades del gluconato de clorhexidina es su amplio espectro por lo tanto incluye a bacterias Gram negativas y Gram positivas, lo cual la hace eficaz (9), contrastando con un estudio realizado por **Sebastian MR, et al**, en el 2012 los autores concluyen que una causa de la ineficacia de la clorhexidina es su limitado

espectro de organismos en los que puede actuar, teniendo mejor efecto en organismos Gram positivos; según los resultados del estudio en la Unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP) se aislaron *Acinobacter* y *Pseudomona* en ambos grupos, siendo estos agentes gran negativos en consecuencia los pacientes presentaron NAV (1).

Otro punto a discutir es el número de aplicaciones del antiséptico; **Grap MJ, et al**, realizó un estudio en el 2011 donde los autores concluyeron que una aplicación temprana y única de solución de clorhexidina 0.12% puede reducir NAV (13), además otros estudios indican que el uso de la solución de 3 – 4 veces al día hará que el efecto sea más prolongado (7), estas conclusiones no coincide con nuestro estudio, en ellos, la clorhexidina en su forma de presentación como solución y gel fue aplicada como se mencionó anteriormente y no mostró ser eficaz frente a la prevención de NAV en niños.

Las limitaciones que existe en esta revisión es la poca cantidad de estudios publicados, en especial ensayos clínicos aleatorizados y que la población a incluir sean pacientes pediátricos, en cuanto a los desenlaces principales estuvieron presentes en la mayoría de estudios excepto en un estudio que no considero mortalidad ni estancia hospitalaria.

Finalmente nuestra hipótesis alterna queda anulada, así, pues, en mi opinión el gluconato de clorhexidina en sus diferentes presentaciones y concentraciones no es eficaz en la prevención de neumonía asociada a ventilador mecánico en niños, además de no impactar en la mortalidad y estancia hospitalaria en la unidad de cuidado Intensivo pediátrica, sin embargo es necesario realizar más estudios que incluyan esta solución en los protocolos de cuidado bucal en pacientes que requieran de asistencia ventilatoria.

## **V. CONCLUSIONES**

El enjuague oral con clorhexidina no es eficaz frente al placebo en la prevención de neumonía asociada a ventilación mecánica en niños.

- El enjuague oral con clorhexidina no reduce el riesgo de mortalidad asociado a ventilación mecánica en niños.
- El enjuague oral con clorhexidina no tiene impacto significativo en la estancia hospitalaria asociado a ventilación mecánica en niños.

## **VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Sebastian MR, Lodha R, Kapil A, Kabra SK. Oral mucosal decontamination with chlorhexidine for the prevention of ventilator-associated pneumonia in children— A randomized, controlled trial: *Pediatr Crit Care Med.* septiembre de 2012;13(5):e305-10.

2. 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.* 1 de mayo de 2014;174(5):751.
3. Kusahara DM, Peterlini MAS, Pedreira MLG. Oral care with 0.12% chlorhexidine for the prevention of ventilator-associated pneumonia in critically ill children: Randomised, controlled and double blind trial. *Int J Nurs Stud.* noviembre de 2012;49(11):1354-63.
4. Chacko R, Rajan A, Lionel P, Thilagavathi M, Yadav B, Premkumar J. Oral decontamination techniques and ventilator-associated pneumonia. *Br J Nurs.* 8 de junio de 2017;26(11):594-9.
5. Wong T, Schlichting AB, Stoltze AJ, Fuller BM, Peacock A, Harland KK, et al. No Decrease in Early Ventilator-Associated Pneumonia After Early Use of Chlorhexidine. *Am J Crit Care.* 1 de marzo de 2016;25(2):173-7.
6. de Lacerda Vidal CF, Vidal AK de L, Monteiro JG de M, Cavalcanti A, Henriques AP da C, Oliveira M, et al. Impact of oral hygiene involving toothbrushing versus chlorhexidine in the prevention of ventilator-associated pneumonia: a randomized study. *BMC Infect Dis.* 31 de 2017;17(1):112.
7. Özçaka Ö, Başoğlu ÖK, Buduneli N, Taşbakan MS, Bacakoğlu F, Kinane DF. Chlorhexidine decreases the risk of ventilator-associated pneumonia in intensive care unit patients: a randomized clinical trial: CHX decreases VAP in ICU. *J Periodontal Res.* octubre de 2012;47(5):584-92.
8. Meidani M, Khorvash F, Abbasi S, Cheshmavar M, Tavakoli H. Oropharyngeal irrigation to prevent ventilator-associated-pneumonia: Comparing potassium permanganate with chlorhexidine. *Int J Prev Med.* 2018;9(1):93.
9. Chen Y, Mao E-Q, Yang Y-J, Zhao S-Y, Zhu C, Wang X-F, et al. Prospective observational study to compare oral topical metronidazole versus 0.2% chlorhexidine gluconate to prevent nosocomial pneumonia. *Am J Infect Control.* octubre de 2016;44(10):1116-22.
10. Jácomo ADN, Carmona F, Matsuno AK, Manso PH, Carlotti APCP. Effect of Oral Hygiene with 0.12% Chlorhexidine Gluconate on the Incidence of Nosocomial Pneumonia in Children Undergoing Cardiac Surgery. *Infect Control Hosp Epidemiol.* junio de 2011;32(06):591-6.
11. Villar CC, Pannuti CM, Nery DM, Morillo CMR, Carmona MJC, Romito GA. Effectiveness of Intraoral Chlorhexidine Protocols in the Prevention of Ventilator-Associated Pneumonia: Meta-Analysis and Systematic Review. *Respir Care.* 1 de septiembre de 2016;61(9):1245-59.

12. Carvajal C, Pobo Á, Díaz E, Lisboa T, Llauradó M, Rello J. Higiene oral con clorhexidina para la prevención de neumonía en pacientes intubados: revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados. *Med Clínica*. octubre de 2010;135(11):491-7.
13. Grap MJ, Munro CL, Hamilton VA, Elswick RK, Sessler CN, Ward KR. Early, single chlorhexidine application reduces ventilator-associated pneumonia in trauma patients. *Heart Lung*. septiembre de 2011;40(5):e115-22.
14. Munro CL, Grap MJ, Sessler CN, Elswick RK, Mangar D, Karlinski-Overall R, et al. Preintubation application of oral chlorhexidine does not provide additional benefit in prevention of early-onset ventilator-associated pneumonia. *Chest*. febrero de 2015;147(2):328-34.
15. Hua F, Xie H, Worthington HV, Furness S, Zhang Q, Li C. Oral hygiene care for critically ill patients to prevent ventilator-associated pneumonia. *Cochrane Oral Health Group*, editor. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 25 de octubre de 2016 [citado 12 de enero de 2019]; Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD008367.pub3>
16. Mohr NM, Pelaez Gil CA, Harland KK, Faine B, Stoltze A, Pearson K, et al. Prehospital oral chlorhexidine does not reduce the rate of ventilator-associated pneumonia among critically ill trauma patients: A prospective concurrent-control study. *J Crit Care*. agosto de 2015;30(4):787-92.
17. 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*. 1 de abril de 2014;59(4):504-9.
18. Klompas M. Oropharyngeal Decontamination with Antiseptics to Prevent Ventilator-Associated Pneumonia: Rethinking the Benefits of Chlorhexidine. *Semin Respir Crit Care Med*. junio de 2017;38(03):381-90.
19. Kaur DG, Singh DA, Patil DKP, Gopalakrishnan D, Nayyar DAS, Deshmukh DS. CHLORHEXIDINE: A CATIONIC BISBIGUANIDE, MEMBRANE ACTIVE DRUG IN PERIODONTAL MEDICINE, STRUCTURE- ADVANTAGES AND ASSOCIATED ADVERSE EFFECTS, A BRIEF COMMUNICATION. *World J Pharm Pharm Sci*. 4(07):23.
20. Modest Reduction in Risk for Ventilator-Associated Pneumonia in Critically ill Patients Receiving Mechanical Ventilation Following Topical Oral Chlorhexidine. *J Evid Based Dent Pract*. septiembre de 2012;12(3):15-7.
21. Iosifidis E, Stabouli S, Tsolaki A, Sigounas V, Panagiotidou E-B, Sdougka M, et al. Diagnosing ventilator-associated pneumonia in pediatric intensive care. *Am J Infect Control*. abril de 2015;43(4):390-3.

22. Silvestri L, Weir I, Gregori D, Taylor N, Zandstra D, Van Saene JJ, et al. Effectiveness of oral chlorhexidine on nosocomial pneumonia, causative microorganisms and mortality in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *Minerva Anesthesiol.* julio de 2014;80(7):805-20.
23. Cooper VB, Haut C. Preventing Ventilator-Associated Pneumonia in Children: An Evidence-Based Protocol. *Crit Care Nurse.* 1 de junio de 2013;33(3):21-9.
24. De Angelis G, Biscetti F. Do Not Tell the Children: Toothbrushing Does Not Make a Difference (in Your Ventilator-Associated Pneumonia Rates)\*. *Crit Care Med.* febrero de 2013;41(2):691-2.
25. Zhang T-T, Tang S-S, Fu L-J. The effectiveness of different concentrations of chlorhexidine for prevention of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis. *J Clin Nurs.* junio de 2014;23(11-12):1461-75.
26. Cieza-Yamunaqué L, Coila-Paricahua EJ. Neumonía asociada a ventilación mecánica en la unidad de cuidados intensivos pediátricos de un hospital terciario 2015-2018. *Rev Fac Med Humana.* 10 de julio de 2019;19(3):19-26.
27. 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.* 1 de mayo de 2014;174(5):751.

## VII. ANEXOS

## ANEXO A: ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA EN BASES DE DATOS DE LITERATURA MÉDICA

### PUBMED

1. ("Child OR Children")
2. ("Chlorhexidine Hydrochloride" OR " Hydrochloride, Chlorhexidine" OR "Sebidin A" OR "Chlorhexidine Acetate" OR "Acetate, Chlorhexidine" OR "Chlorhexidine Gluconate" OR "Gluconate, Chlorhexidine" OR "MK-412" OR "MK 412<sup>a</sup>" OR "MK412A")
3. ("Mouth Bath" OR "Bath, Mouth" OR "Baths" Mouth OR Mouth Baths OR Mouth Wash OR Wash, Mouth OR Mouth Rinse OR Mouth Rinses OR Rinse,"Mouth OR Rinses, Mouth" OR "Oral hygiene")
4. ("Pneumonia, Ventilator Associated" OR "Ventilator-Associated Pneumonia" OR "Ventilator Associated Pneumonia")
5. ("Artificial Respiration" OR "Artificial Respirations" OR "Respirations, Artificial" OR "Ventilation, Mechanical" OR "Mechanical Ventilations" OR "Ventilations, Mechanical" OR "Mechanical Ventilation")
6. #1 AND #2
7. #4 OR #5
8. #3 AND #6

### SCOPUS

1. TITLE-ABS-KEY("Child Or Children")
2. TITLE-ABS-KEY("Chlorhexidine Hydrochloride" OR " Hydrochloride, Chlorhexidine" OR "Sebidin A" OR "Chlorhexidine Acetate" OR "Acetate, Chlorhexidine" OR "Chlorhexidine Gluconate" OR "Gluconate, Chlorhexidine" OR "MK-412" OR "MK 412<sup>a</sup>" OR "MK412A")
3. TITLE-ABS-KEY("Mouth Bath" OR "Bath, Mouth" OR "Baths" Mouth OR Mouth Baths OR Mouth Wash OR Wash, Mouth OR Mouth Rinse OR Mouth Rinses OR Rinse,"Mouth OR Rinses, Mouth" OR "Oral hygiene")

4. TITLE-ABS-KEY("Pneumonia, Ventilator Associated" OR "Ventilator-Associated Pneumonia" OR "Ventilator Associated Pneumonia")
5. TITLE-ABS-KEY("Artificial Respiration" OR "Artificial Respirations" OR "Respirations, Artificial" OR "Ventilation, Mechanical" OR "Mechanical Ventilations" OR "Ventilations, Mechanical" OR "Mechanical Ventilation")
6. #1 AND #2
7. #4 OR #5
8. #3 AND #6

## WEB OF SCIENCE

1. TS=("Child Or Children")
2. TS=("Chlorhexidine Hydrochloride" OR " Hydrochloride, Chlorhexidine" OR "Sebidin A" OR "Chlorhexidine Acetate" OR "Acetate, Chlorhexidine" OR "Chlorhexidine Gluconate" OR "Gluconate, Chlorhexidine" OR "MK-412" OR "MK 412<sup>a</sup>" OR "MK412A")
3. TS=("Mouth Bath" OR "Bath, Mouth" OR "Baths" Mouth OR Mouth Baths OR Mouth Wash OR Wash, Mouth OR Mouth Rinse OR Mouth Rinses OR Rinse,"Mouth OR Rinses, Mouth" OR "Oral hygiene")
4. TS=("Pneumonia, Ventilator Associated" OR "Ventilator-Associated Pneumonia" OR "Ventilator Associated Pneumonia")
5. TS=("Artificial Respiration" OR "Artificial Respirations" OR "Respirations, Artificial" OR "Ventilation, Mechanical" OR "Mechanical Ventilations" OR "Ventilations, Mechanical" OR "Mechanical Ventilation")
6. #1 AND #2
7. #4 OR #5
8. #3 AND #6

