



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



ARTÍCULO ESPECIAL: FORMACIÓN

Actualización de las recomendaciones del proyecto Neumonía Zero



S. Arias-Rivera (RN, MsC, PhD)^a, R. Jam-Gatell (RN, PhD)^{b,*},
X. Nuvials-Casals (MD, PhD)^c, M. Vázquez-Calatayud (RN, PhD)^d
y equipo Neumonía Zero¹

^a Investigación de enfermería. Hospital Universitario de Getafe, Getafe. CIBER Enfermedades Respiratorias, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

^b Área de críticos. Hospital Universitari Parc Taulí, Sabadell, Barcelona, España

^c Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, España

^d Área de Desarrollo Profesional e investigación de Enfermería, Clínica Universidad de Navarra. Universidad de Navarra. IdisNA, Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra, Navarra, España

Disponible en Internet el 27 de julio de 2022

PALABRAS CLAVE

Neumonía;
Unidades de cuidados
intensivos;
Ventilación
mecánica;
prevención;
Mortalidad

Resumen La pandemia por el SARS-Cov-2 ha impactado negativamente en la aplicación de las recomendaciones de Neumonía Zero y se ha acompañado de un incremento de las tasas de Neumonía asociada a ventilación mecánica (NAVM) en las unidades de cuidados intensivos de España. Con el objetivo de disminuir las tasas actuales a 7 episodios por 1000 días de VM, se han actualizado las recomendaciones del proyecto inicial.

Se identificaron, 27 medidas que se clasificaron en 12 medidas funcionales (*posición semi-sentada, higiene estricta de manos, entrenamiento para manipular la vía aérea, valoración diaria de posible extubación, protocolización del destete, traqueostomía precoz, ventilación no invasiva, vigilancia microbiológica, cambio de tubuladuras, humidificación, fisioterapia respiratoria, nutrición enteral postpilórica*), 7 mecánicas (*control de la presión del neumatoponamiento, tubos con aspiración subglótica, nutrición con sondas de bajo calibre/en intestino delgado, aspiración de secreciones con circuitos cerrados/abiertos, filtros respiratorios, cepillado de dientes, técnicas de presión negativa en la aspiración de secreciones*) y 8 farmacológicas (*descontaminación selectiva digestiva, descontaminación orofaríngea, ciclo corto de antibióticos, higiene de boca con clorhexidina, antibióticos inhalados, rotación de antibióticos, probióticos, anticuerpos monoclonales*).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: Rjam@tauli.cat (R. Jam-Gatell).

¹ Los miembros del Equipo Neumonía Zero se encuentran referenciados en el apéndice A.

Cada medida se analizó de forma independiente, por al menos dos miembros del grupo de trabajo, mediante una revisión sistemática de la literatura y una revisión iterativa de las recomendaciones de las sociedades científicas y/o grupos de expertos.

Para la clasificación de la calidad de la evidencia y fuerza de las recomendaciones se siguió la propuesta del grupo GRADE. Para determinar el grado de recomendación, cada medida fue puntuada por todos los miembros del grupo de trabajo en relación con su efectividad, tolerabilidad y aplicabilidad en las UCI españolas a corto plazo de tiempo. Se solicitó el apoyo de expertos externos en alguna de las medidas que se revisaron. Se seleccionaron aquellas medidas que alcanzaron la máxima puntuación.

© 2022 Sociedad Española de Enfermería Intensiva y Unidades Coronarias (SEEIUC). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Pneumonia;
Intensive care units;
Prevention;
Mechanical
ventilation;
Mortality

Update of the recommendations of the Pneumonia Zero project

Abstract The SARS-Cov-2 pandemic has had a negative impact on the implementation of the Zero Pneumonia recommendations and has been accompanied by an increase in rates of ventilator-associated pneumonia (VAP) in intensive care units in Spain. With the aim of reducing the current rates to 7 episodes per 1000 days of MV, the recommendations of the initial project have been updated.

Twenty-seven measures were identified and classified into 12 functional measures (semi-sitting position, strict hand hygiene, airway manipulation training, daily assessment of possible extubation, protocolisation of weaning, early tracheostomy, non-invasive ventilation, microbiological surveillance, tubing change, humidification, respiratory physiotherapy, post-pyloric enteral nutrition), 7 mechanical measures (pneumotap pressure control, subglottic suction tubes, subglottic suctioning of tubes, subglottic suctioning of tubes, post-pyloric enteral nutrition, subglottic suction tubes, small-bore/small-bowel tube nutrition, closed/open circuit secretion suctioning, respiratory filters, tooth brushing, negative pressure techniques for secretion suctioning) and 8 pharmacological (selective digestive decontamination, oropharyngeal decontamination, short course of antibiotics, chlorhexidine mouth hygiene, inhaled antibiotics, antibiotic rotation, probiotics, monoclonal antibodies).

Each measure was analysed independently, by at least two members of the working group, through a systematic review of the literature and an iterative review of recommendations from scientific societies and/or expert groups.

For the classification of the quality of the evidence and strength of the recommendations, the GRADE group proposal was followed. To determine the level of recommendation, each measure was scored by all members of the working group in relation to its effectiveness, tolerability and applicability in Spanish ICUs in the short term. The support of external experts was requested for some of the measures reviewed. Those measures that achieved the highest score were selected.

© 2022 Sociedad Española de Enfermería Intensiva y Unidades Coronarias (SEEIUC). Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

En 1994 el Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas de la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (GTEI-SEMICYUC) desarrolló el Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial (ENVIN) (<https://semicyuc.org/envin/>) como registro informatizado de la incidencia de infección nosocomial para los Servicios o Unidades de Cuidados Intensivos (UCI). Las tasas registradas en el ENVIN de neumonía asociada a ventilación mecánica (NAVM), desde 1994 hasta 2008, oscilaron entre 14 y 17 episodios por 1.000 días de ventilación mecánica (VM). En 2009-2010, con la implementación de las medidas

introducidas dentro del proyecto Bacteriemia Zero (BZ) descendieron de 12 episodios por 1.000 días de VM, y desde la instauración de las medidas incluidas en el proyecto Neumonía Zero (NZ), en los años 2011 a 2012 se redujeron a menos de siete episodios por 1.000 días de VM¹, llegando en el año 2019 a 5,41 episodios por 1.000 días de VM².

Lamentablemente la pandemia del nuevo coronavirus SARS-CoV-2 ha supuesto un importante cambio en el modelo del paciente ingresado en UCI (más fragilidad y comorbilidades) así como cambios estructurales, funcionales y organizativos en las UCI, lo que ha impactado negativamente en la aplicación de las recomendaciones y se ha acompañado de un incremento de las tasas de NAVM a de 19,99

episodios por 1.000 días de VM, valores superiores al inicio de los proyectos Zero.

Con el objetivo de disminuir las tasas actuales a menos de siete episodios por 1.000 días de VM, para recuperar las tasas previas a la pandemia, se han actualizado las recomendaciones del proyecto inicial y se han adaptado a las condiciones actuales de la pandemia.

Metodología

Para actualizar las recomendaciones del proyecto NZ y adaptarlas a la situación de pandemia se constituyó un grupo de trabajo formado por miembros de la SEMICYUC, de la Sociedad Española de Enfermería Intensiva y Unidades Coronarias (SEEIUC), Asociación Española de Enfermería de Prevención y Control de Infecciones (AEEPycI) y Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene (SEMPSPH).

Se identificaron, a partir de las recomendaciones y revisiones realizadas por sociedades científicas y/o grupos de expertos, 27 medidas relacionadas con la prevención de NAVM. Se clasificaron en 12 medidas funcionales, siete mecánicas y ocho farmacológicas. Cada una de estas medidas se analizaron de forma independiente, por al menos dos miembros del grupo de trabajo, con base en datos extraídos de ensayos clínicos y/u otros artículos. Para ello, se llevó a cabo una revisión sistemática de la literatura en las principales bases de datos electrónicas y una revisión iterativa de las recomendaciones de las sociedades científicas y/o grupos de expertos relacionados con cada medida.

Para la clasificación de la calidad de la evidencia y fuerza de las recomendaciones se siguió la propuesta del grupo *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation Working Group* (GRADE)³ (disponible en: <http://www.gradeworkinggroup.org/>), que tiene en cuenta no solo el número y diseño de los estudios realizados sino también la calidad de la evidencia (tabla 1).

Para determinar el grado de recomendación, cada medida fue puntuada por todos los miembros del grupo de trabajo en relación con su efectividad, tolerabilidad y aplicabilidad en las UCI españolas a corto plazo de tiempo. Se solicitó el apoyo de expertos externos en alguna de las medidas que se revisaron. Se seleccionaron aquellas medidas que alcanzaron la máxima puntuación.

Resultados

A continuación, se presenta la actualización de cada una de las medidas identificadas. La clasificación de la evidencia y el grado de recomendación se presentan en las tablas 2, 3 y 4.

Medidas funcionales (tabla 2)

Posición semisentada

En 2016 la Cochrane Library publica una revisión sistemática⁴ donde se muestra que la posición semisentada (30-60°) puede reducir significativamente la sospecha de NAVM al compararla con la posición supina (0-10°) (RR [IC 95%]: 0,36 [0,25-0,50]), aunque no se encontraron diferencias en las NAVM diagnósticas por microbiología en los tres estudios incluidos (RR [IC 95%]: 0,44 [0,11-1,77]). Tampoco se encontraron diferencias entre los pacientes en 45° vs. 25-30°. Los resultados no pudieron ser concluyentes.

En 2021 Güner et al.⁵ publicaron un ensayo clínico unicéntrico de 60 pacientes en tres brazos (elevación < 30°, elevación de 30° y elevación de 45°), donde reportan que la frecuencia de la NAVM fue significativamente menor en el brazo de 45° vs. < 30° (p = 0,022), no se encontraron diferencias entre el resto de los grupos.

Esta medida es de fácil aplicación, económica y no asociada a efectos secundarios. El cociente riesgo-beneficio favorece su aplicación. Se recomienda en todas las guías de práctica clínica⁶⁻⁹ y se incluye en 95% de los *bundles* dirigidos a la prevención de la NAVM¹⁰.

Higiene estricta de las manos antes de manipular la vía aérea

Las principales guías internacionales^{6,11,12} dan un alto grado de recomendación a esta medida. De los cinco momentos en los que es obligatoria la higiene estricta de manos del personal sanitario, propuestos por la Organización Mundial de la Salud (OMS)¹³, se identifican dos relacionados con el manejo de la vía aérea, antes de realizar una tarea aséptica y después de la exposición a fluidos corporales. Tanto los Centers for Disease Control and Prevention (CDC)⁶ como la OMS¹⁴, recomiendan el uso de guantes limpios en la aspiración de secreciones bronquiales, además de la correcta higiene de

Tabla 1 Clasificación de la evidencia y el grado de recomendación según el sistema GRADE

<i>Clasificación de la evidencia</i>	
Alta	Alta confianza en la coincidencia entre el efecto real y el estimado
Moderada	Moderada confianza en la estimación del efecto. Hay posibilidad de que el efecto real esté alejado del efecto estimado
Baja	Confianza limitada en la estimación del efecto. El efecto real puede estar lejos del estimado
Muy baja	Poca confianza en el efecto estimado. El efecto verdadero muy probablemente sea diferente del estimado
<i>Grado de recomendación</i>	
Fuerte	Se refiere a la decisión que tomaría la mayoría de las personas bien informadas
Débil	Se refiere a la decisión que tomaría la mayoría de las personas bien informadas, aunque una minoría considerable no lo haría

Tabla 2 Evidencia y grado de recomendación de las medidas funcionales revisadas

Medida. Recomendación	Evidencia	Grado de Recomendación
Posición semisentada. Mantener la posición de la cabecera de la cama por encima de 30°, excepto si existe contraindicación clínica	Moderada	Fuerte
Higiene estricta de las manos antes de manipular la vía aérea. Realizar higiene de manos estricta antes y después de manipular la vía aérea	Moderada	Fuerte
Utilizar guantes estériles de un solo uso	Baja	Fuerte
Formación y entrenamiento apropiado en la manipulación de la vía aérea Formar y entrenar al personal sanitario en el manejo de la vía aérea	Baja	Fuerte
Retirada diaria de la sedación y valoración diaria de la posibilidad de extubación Utilización de <i>bundles</i> o protocolos encaminados a reducir el tiempo de ventilación mecánica, bien mediante el empleo de ABCDEF <i>bundle</i> , bien mediante estrategias de sedación ligera y evaluación continua de la posibilidad de desconexión	Baja	Fuerte
Protocolización del destete Disponer de protocolos de desconexión de la ventilación mecánica es aconsejable con el fin de reducir el tiempo de ventilación mecánica y como sistema de mejoría asistencial, pero no se puede hacer una recomendación específica sobre su empleo con el objetivo de reducir la incidencia de NAVM dada la falta de evidencias	Moderada	Fuerte
Traqueostomía precoz Se trata de un procedimiento indicado en poblaciones de pacientes sometidos a ventilación mecánica prolongada. No se puede recomendar la traqueotomía precoz como medida para reducir la incidencia de NAVM.	Moderada	Fuerte
Favorecer la ventilación no invasiva La VNI puede ser beneficiosa en pacientes con IRA hipoxémica o hipercápnica secundaria a enfermedad pulmonar obstructiva crónica o insuficiencia cardíaca congestiva. Así mismo, su uso como estrategia de destete para acortar la ventilación mecánica invasiva y la incidencia de NAV, estaría justificado fundamentalmente en pacientes EPOC, individualizando cada caso en otras patologías de pacientes críticos.	Moderada	Fuerte
Vigilancia microbiológica de las infecciones/transmisión cruzada No se ha encontrado evidencia que valore específicamente la mejora de la tasa de NAV tras la introducción de un sistema de vigilancia microbiológica. No se puede recomendar esta medida específicamente	Muy baja	Débil
No cambiar de forma sistemática las tubuladuras Se desaconseja el cambio rutinario de tubuladuras salvo malfuncionamiento de las mismas	Elevada	Fuerte
Tipo de humidificación empleada (intercambiador de calor y humedad vs. humidificadores calentados o activos) No existen evidencias de que el empleo de un determinado tipo de humidificación se relacione con más o menos NAVM, por lo que no puede ser una medida recomendada	Moderada	Fuerte
Empleo de fisioterapia respiratoria No hay datos para establecer que el empleo sistemático de fisioterapia en pacientes en ventilación mecánica disminuya la incidencia de NAVM	-	-
Nutrición enteral por vía postpilórica Realizar una alimentación postpilórica, principalmente yeyunal, en los pacientes considerados de alto riesgo de aspiración	Moderada	Débil

Tabla 3 Evidencia y grado de recomendación de las medidas mecánicas revisadas

Medida. Recomendación	Evidencia	Grado de recomendación
Control continuo de la presión del neumotaponamiento de los tubos endotraqueales. Controlar de forma continua la presión del neumotaponamiento de los tubos traqueales	<i>Elevada</i>	<i>Fuerte</i>
Tubos endotraqueales con aspiración de secreciones subglóticas Emplear tubos traqueales con sistema de aspiración subglótica	<i>Elevada</i>	<i>Fuerte</i>
Nutrición por sondas nasogástricas de bajo calibre / nutrición por sondas en intestino delgado Administrar la nutrición enteral por sonda postpilórica en pacientes con alto riesgo de aspiración. Se debe evaluar la capacitación para su colocación junto a la cama por parte de médicos o enfermeras	<i>Moderada</i>	<i>Débil</i>
Aspiración de secreciones bronquiales con circuitos cerrados/abiertos Los datos clínicos disponibles no permiten recomendar el empleo de circuitos cerrados en la aspiración de secreciones bronquiales en la protección de la NAVM	<i>Elevada</i>	<i>Fuerte</i>
Filtros respiratorios No se ha encontrado evidencia que valore específicamente la mejora de la tasa de NAVM con el uso de filtros antivíricos/antibacterianos	-	-
Cepillado de dientes Faltan datos clínicos favorables de esta medida en la reducción de las NAVM	<i>Baja</i>	<i>Fuerte</i>
Técnicas de presión negativa para aspirar secreciones bronquiales Estos datos son muy preliminares y requieren confirmación en ensayos clínicos con diseño adecuado	<i>Baja</i>	<i>Débil</i>

manos y la *American Association for Respiratory Care*¹⁵ propone el uso de guantes estériles en la aspiración con sistemas de circuito abierto y guantes limpios en la aspiración con circuito cerrado.

Formación y entrenamiento apropiado en la manipulación de la vía aérea

No se ha encontrado evidencia específica sobre la relación entre la capacitación en la aspiración de secreciones bronquiales en pacientes intubados y las tasas de NAVM. No obstante, la falta de conocimiento es una barrera en la implementación de las recomendaciones¹⁶, la literatura muestra que la mejora en la educación y formación de los profesionales en atención directa a pacientes en VM, consigue aumentar significativamente el cumplimiento de los *bundles*, asociándose a una reducción en la incidencia de la NAVM¹⁷⁻²².

Retirada diaria de la sedación y valoración diaria de la posibilidad de extubación

Entre 62 a 73% de las NAVM aparecen a partir del cuarto día de intubación, con mayor riesgo entre los días seis y ocho²³, de ahí las recomendaciones dirigidas a intentar reducir el tiempo de intubación a través de la interrupción diaria de la sedación o la sedación ligera, para poder valorar diariamente la posibilidad de extubación. Shehabi et al.²⁴ reportan que la

sedación profunda predice menor probabilidad de extubación temprana (HR [IC 95%]: 0,80 [0,73- 0,87]; $p < 0,001$) y mayor riesgo de muerte (HR [IC 95%]: 1,29 [1,15-1,46]; $p < 0,001$). Las directrices de la práctica clínica publicadas recientemente sobre la prevención y manejo del dolor, la agitación y la sedación en pacientes adultos de UCI²⁵, recomiendan en pacientes con VM mantener una sedación ligera, interrupciones diarias de la sedación, así como empoderar a las enfermeras para el cumplimiento de los protocolos.

La interrupción diaria de la sedación y el nivel de sedación ligero han demostrado que pueden reducir la duración de la VM²⁶ pero no necesariamente la NAVM²⁷. A pesar de ello, esta medida se ha incluido en los *bundles* encaminados a reducir el tiempo de VM, como mecanismo para reducir las NAVM. La implementación de estos *bundles* sí han demostrado reducción en la mortalidad (OR [IC 95%]: 0,90 [0,84-0,97]), con mayor impacto en pacientes con NAVM (OR [IC 95%]: 0,71 [0,52-0,97])²⁸.

Protocolización del destete

Estudios observacionales han puesto de manifiesto que prolongar de manera innecesaria los días de VM supone un aumento de la mortalidad y de la morbilidad de los pacientes, incluyendo un aumento del riesgo de NAVM y del daño pulmonar asociado, por lo que una de las recomendaciones promovidas para reducir esos efectos adversos incluye disponer de un protocolo de destete²⁹.

Blackwood et al.³⁰, en su revisión sistemática publicada en 2014 demostraron que la duración de la VM se ve

Tabla 4 Evidencia y grado de recomendación de las medidas farmacológicas revisadas

Medida. Recomendación	Evidencia	Grado de Recomendación
Descontaminación selectiva del tracto digestivo Utilizar la descontaminación selectiva del tracto digestivo previene la aparición de neumonía asociada a ventilación mecánica. La medida debe ser considerada siempre que se estandarice su aplicación	<i>Elevada</i>	<i>Fuerte</i>
Descontaminación orofaríngea La descontaminación orofaríngea previene la aparición de neumonía asociada a ventilación mecánica y la medida debe ser considerada siempre que se estandarice su aplicación	<i>Elevada</i>	<i>Fuerte</i>
Ciclo corto de antibióticos intravenosos por vía sistémica en pacientes que se intuban por disminución de consciencia Administrar durante 24 h de antibióticos tras la intubación de pacientes con disminución de consciencia previo a la intubación. La medida podría ser considerada siempre que se estandarice su aplicación	<i>Elevada</i>	<i>Fuerte</i>
Higiene de la boca/orofaringe protocolizada utilizando soluciones de clorhexidina Realizar higiene de la boca con clorhexidina 0,12-0,2%	<i>Moderada</i>	<i>Fuerte</i>
Antibióticos inhalados La falta de estudios actualizados no permite recomendar esta medida de forma rutinaria	<i>Moderada</i>	<i>Débil</i>
Rotación de antibióticos La aplicación de esta medida es complicada. Los datos clínicos disponibles no permiten recomendar esta medida	-	-
Probióticos Los ensayos clínicos con probióticos publicados hasta la fecha presentan resultados dispares como para poder sacar conclusiones definitivas sobre la eficacia y seguridad de esta medida, y poder recomendar el uso de probióticos en la prevención de la neumonía asociada a ventilación mecánica	<i>Moderada</i>	<i>Débil</i>
Anticuerpos monoclonales Faltan evidencias para poder considerar esta medida	-	-

reducida en un 26% cuando existe un protocolo de destete. Más recientemente, Yeung et al.³¹, en una revisión sistemática donde se analizan los protocolos de destete con aplicación de ventilación no invasiva (VNI), describen una reducción significativa en el tiempo de VM, de estancia en UCI y de mortalidad y también una reducción en la incidencia de NAVM. En esta misma línea se han publicado otros dos estudios posteriores a la revisión sistemática^{32,33}.

Traqueostomía precoz

Diversos estudios no han encontrado diferencias en las NAVM cuando se han comparado traqueostomía precoz vs. tardía³⁴⁻³⁸. Chorath et al.³⁹, en un metaanálisis de 17 estudios, describen una reducción en la incidencia de NAVM con la traqueostomía precoz, aunque los mismos autores manifiestan la posibilidad de sesgo en los resultados, llegando incluso a considerar la traqueostomía como un factor de riesgo de desarrollar NAVM en pacientes neurológicos. En un metaanálisis publicado en 2020⁴⁰, donde se analizan siete estudios de pacientes con edema cerebral traumático, la traqueostomía precoz se asoció con un menor riesgo de la NAVM (diferencia de riesgo [IC 95%]: 0,78 [0,70-0,88]), sin

diferencias en la mortalidad. En la guía de traqueostomía en el paciente crítico⁴¹ no se encuentra suficiente evidencia que apoye la realización de traqueostomía precoz con el objetivo de disminuir la incidencia de NAVM.

Favorecer la ventilación no invasiva

En 2010, los autores de un metaanálisis⁴² donde se analizan estudios de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o edema agudo de pulmón, en su mayoría demuestran los beneficios de la VNI en la reducción de la NAVM. Estos mismos autores, en un metaanálisis del 2014⁴³ sobre 16 estudios encontraron que el destete de pacientes con VNI reduce la NAVM (RR [IC 95%]: 0,25 [0,15-0,43]), fundamentalmente en pacientes con EPOC. También Yeung et al.³¹, en un metaanálisis del 2017 con 25 estudios, comprobaron que la VNI como estrategia de destete disminuye la NAVM, la estancia en UCI y la mortalidad hospitalaria. Un nuevo metaanálisis del 2021 con seis estudios, relacionan la VNI con menos días de VM, de NAVM (OR [IC 95%]: 0,24 [0,08-0,71]; p = 0,014) y de estancia en UCI y en el hospital.

Vigilancia microbiológica de las infecciones/transmisión cruzada

No existen estudios que valoren específicamente la introducción de un sistema de vigilancia microbiológica y su impacto en la disminución de las tasas de NAVM. En un estudio del 2003⁴⁴ se introduce la vigilancia de la NAVM en un paquete de medidas para reducir esta infección, con resultados favorables. En la búsqueda bibliográfica específica en los últimos 10 años, no se ha encontrado ninguna nueva evidencia, aunque son bastantes los artículos que incluyen la vigilancia para mejorar el manejo de los antibióticos.

No cambiar de forma sistemática las tubuladuras

En un metaanálisis publicado en 2010⁴⁵, con 10 ensayos clínicos aleatorizados (ECA) incluidos, se demuestra un aumento del riesgo de desarrollar NAVM en aquellos pacientes en los que el cambio de tubuladuras de los respiradores se realizaba de forma rutinaria cada 48 horas frente al cambio cada siete días (OR [IC 95%]: 1,93 [1,08- 3,44]). Ese mismo año, Choi et al.⁴⁶ no encontraron diferencias en las tasas de NAVM cambiando las tubuladuras cada siete o 14 días.

Tipo de humidificación empleada (intercambiador de calor y humedad vs. humidificadores calentados o activos)

Gillies et al.⁴⁷ publicaron, en 2017, un metaanálisis de 34 estudios donde no encuentran diferencias significativas, entre los intercambiadores de calor y humedad (ICH) y los humidificadores calentados, en el riesgo de obstrucción de la vía aérea, en la mortalidad ni en la incidencia de NAVM (RR [IC 95%]: 0,93 [0,73-1,19]). En este metaanálisis se comenta la posibilidad de una menor incidencia de neumonía con el empleo de ICH hidrofóbicos, aunque los datos son heterogéneos entre los diferentes estudios. Tampoco Picazo et al.⁴⁸, más recientemente, encontraron asociación entre el tipo de humidificación y las infecciones respiratorias.

Los ICH son fáciles de usar, mientras que los humidificadores calentados confieren mayor humedad. La selección de uno u otro debe realizarse siempre de acuerdo con el contexto clínico. El comité de cuidados respiratorios de la Sociedad Torácica China en el consenso de expertos⁴⁹ sobre la prevención de la transmisión nosocomial, durante la atención respiratoria para pacientes críticamente enfermos con neumonía por COVID-19, recomienda los intercambiadores de calor (con doble tubo calentado para evitar la condensación) que deberían cambiarse cuando estén visiblemente sucios.

Empleo de fisioterapia respiratoria

Dos revisiones sistemáticas^{50,51} identifican una reducción de la mortalidad relacionada con la fisioterapia respiratoria, pero no encuentran una reducción significativa en las NAVM.

1. Nutrición enteral (NE) por vía postpilórica:

a) *Vía de administración*. En la guía de la European Society of Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) para

pacientes críticos⁵² se recomienda el acceso gástrico como método estándar para iniciar la NE y la alimentación postpilórica en pacientes con intolerancia no resuelta con procinéticos, pacientes con alto riesgo de aspiración. En dos metaanálisis^{53,54} y un ECA⁵⁵ reciente se han encontrado reducciones en las tasas de NAVM con la alimentación postpilórica vs. gástrica. A pesar de ello, la colocación de la sonda postpilórica requiere experiencia y se considera menos fisiológica, por lo que su uso rutinario no parece justificado.

- b) *Medición del volumen residual gástrico (VRG)*. La guía ESPEN⁵² sugiere retrasar la alimentación enteral cuando el VRG es > 500 mL/6 h, considerando en esta situación la administración de procinéticos. Tanto Montejo et al.⁵⁶, en 2010, como Reignier et al.⁵⁷, en 2013, no han encontrado diferencias significativas en las tasas de NAVM cuando no se ha monitorizado el VRG frente a la monitorización rutinaria.
- c) *Fármacos procinéticos*. Las últimas recomendaciones de la guía ESPEN⁵², indican que debe utilizarse eritromicina intravenosa en los pacientes críticos con intolerancia gástrica. Tanto la eritromicina como otros procinéticos ven disminuida su eficacia a un tercio después de 72 h, por lo que deben suspenderse tras tres días de tratamiento. La incidencia de NAVM no se ha visto afectada por el uso de eritromicina intravenosa.

Medidas mecánicas (tabla 3)

Control continuo de la presión del neumatoponamiento de los tubos traqueales

En un metaanálisis con siete ECA publicado en 2019⁵⁸, se observa que la medición continua de la presión de neumatoponamiento redujo significativamente la incidencia de presión < 20 cm H₂O (OR [IC 95%]: 0,03 [00,001–00,7]) y de presión > 30 cm H₂O (OR [IC 95%]: 0,06 [00,003–00,15]), al compararlo con el control intermitente, disminuyendo de forma significativa la incidencia de NAVM (OR [IC 95%]: 0,39 [0,28-0,55]).

Tubos traqueales con aspiración de secreciones subglóticas

Pozuelo-Carrascosa et al.⁵⁹ en el año 2020, analizaron nueve metaanálisis que incluían 20 diferentes ECA. Todos los metaanálisis demuestran una reducción estadísticamente significativa de la NAVM con el uso de tubos traqueales con aspiración subglótica y en el análisis conjunto de todos ellos describen una reducción del riesgo de neumonía (RR [IC 95%]: 0,56 [0,48-0,63]) y de la mortalidad (RR [IC 95%]: 0,88 [0,80-0,97]), aunque no se encontraron diferencias en otros 49 desenlaces secundarios como el tiempo de VM o el tiempo de estancia en UCI.

Nutrición por sondas nasogástricas de bajo calibre/nutrición por sondas en intestino delgado

En dos estudios aleatorizados^{60,61} no se objetivó reducción del riesgo de aspiración utilizando sondas nasogástricas

(SNG) de bajo calibre respecto a las SNG de calibre estándar. En un estudio retrospectivo en 2021⁶², realizado en Japón, se encontró que los pacientes del grupo de la sonda de alimentación de bajo calibre tenían significativamente mayor mortalidad intrahospitalaria a los 28 días (17,0 vs. 15,6%; CR [IC 95%]: 1,08 [1,03 a 1,14]) y una prevalencia significativamente mayor de neumonía adquirida en el hospital (9,3 vs. 8,5%; OR [IC 95%]: 1,11 [1,02 a 1,21]). En un metaanálisis de 14 ensayos de la Cochrane en 2015⁵³ se sugiere que la alimentación postpilórica se asocia con bajas tasas de neumonía en comparación con la alimentación con SNG (RR [IC 95%]: 0,65 [0,51-0,84]).

La inserción de una sonda en intestino delgado es un procedimiento técnicamente complicado que requiere experiencia y asistencia endoscópica.

Aspiración de secreciones bronquiales con circuitos cerrados/abiertos

Jongerden et al.⁶³, en un metaanálisis de ocho estudios aleatorizados publicados en 2007, no encontraron diferencias en la incidencia de NAVM utilizando un sistema cerrado o uno abierto (RR [IC 95%]: 0,96 [0,76-1,21]), al igual que Aryani⁶⁴, en una revisión de 2018, o Ardehali et al.⁶⁵, en un ECA de 2020.

En cuanto a la frecuencia de cambio de los circuitos, tampoco se han encontrado diferencias significativas en las tasas de NAVM cuando se ha comparado no cambiarlo rutinariamente vs. cambiarlo cada 24 horas⁶⁶, ni al comparar el cambio cada 48 horas vs. 24 horas⁶⁷.

Filtros respiratorios

Se ha realizado un estudio en cuidados intensivos⁶⁸ que incluyó 230 pacientes aleatorizados a ser ventilados con o sin filtro bacteriano, donde no se han encontrado diferencias significativas en el porcentaje de pacientes que desarrollaron NAVM (24,56 vs. 21,55%) o en la incidencia por 1.000 días de VM (17,41 vs. 16,26).

Los filtros pueden utilizarse en pacientes con VM con sospecha o confirmación de infecciones respiratorias muy transmisibles (TBC bacilífera). En estos casos se debería colocar un filtro en la rama espiratoria de las tubuladuras o entre el tubo endotraqueal y la pieza en «Y», para evitar la contaminación del aire ambiental y prevenir la infección de los trabajadores y familiares.

Cepillado de dientes

En una revisión sistemática con 12 ECA publicada en 2019⁶⁹, en la que se evalúa el impacto del cepillado de dientes en la NAVM, ninguno de los procedimientos evaluados en los artículos demostró su capacidad para disminuir las NAVM. Zhao et al.⁷⁰, en una actualización de una revisión sistemática Cochrane, sobre los cuidados de la higiene oral en pacientes críticos y su impacto en la NAVM, concluyen que existe evidencia de certeza baja de que el cepillado de dientes sea beneficioso en la reducción de la NAVM.

Técnicas de presión negativa para aspirar secreciones bronquiales

La tecnología de la insuflación-exsuflación mecánica (IEM) se desarrolló hace cerca de 70 años y existe amplia experiencia en pacientes no críticos, principalmente aquellos con enfermedades neuromusculares crónicas degenerativas. Consiste en la generación de un flujo espiratorio acelerado que simula la tos natural, reforzando y aumentando así el mecanismo de arrastre de secreciones hacia el exterior. En pacientes críticos intubados la experiencia publicada es aún escasa. Los resultados de un ECA⁷¹ sugieren que la IEM es segura y mejor tolerada que la aspiración con sonda. Además, se ha comprobado en otro ECA⁷², que el volumen de secreciones aspirado es significativamente superior al que se consigue con la sonda estéril de aspiración convencional. Asimismo, un estudio retrospectivo⁷³ sugiere que la aplicación de la IEM en pacientes intubados reduce la incidencia de la NAVM.

Medidas farmacológicas (tabla 4)

Descontaminación selectiva del tracto digestivo

La descontaminación selectiva del tracto digestivo (DDS) incluye la administración de antibióticos tópicos en orofaringe y por SNG y un ciclo corto de un antibiótico de amplio espectro por vía intravenosa. La DDS pretende prevenir el desarrollo de infecciones endógenas, es decir precedidas por un estado de portador del tracto digestivo (desde orofaringe hasta recto), mediante la aplicación tópica en orofaringe y tubo digestivo de una mezcla de antimicrobianos no absorbibles. Desde que Stoutenbeek et al.⁷⁴ publicaron el primer trabajo sobre la eficacia de la DDS, en 1983, se han publicado más de 65 estudios aleatorizados y 11 metaanálisis o revisiones sistemáticas⁷⁵⁻⁸⁴, que han demostrado la eficacia, efectividad y eficiencia de esta estrategia para reducir el desarrollo de nuevas infecciones en UCI (predominantemente infecciones respiratorias y bacteriemias) e incluso, en alguno de ellos, para disminuir la mortalidad. El último metaanálisis⁸⁵, publicado en 2020, con ensayos clínicos en paciente quirúrgicos, ratifica la reducción de la NAVM con la DDS.

Descontaminación orofaríngea

La descontaminación orofaríngea (DOF) ha sido analizada en nueve ensayos controlados⁸⁶, que muestran una reducción de la incidencia de NAVM (OR [IC 95%]: 0,17 [0,17-0,43]), aunque sin reducción asociada de la mortalidad, ni reducción de la colonización intestinal por microorganismos potencialmente patógenos, incluidos multirresistentes.

Apenas se han publicados nuevos ensayos clínicos, en un estudio pre-post, Landelle et al.⁸⁷ observaron un descenso significativo de la incidencia de NAVM tras añadir la DOF a un paquete de medidas de prevención también eficaces. En la revisión sistemática y metaanálisis Cochrane publicada en 2021⁸⁸ concluye que la DOF reduce significativamente la incidencia de la NAVM, aunque sin efecto sobre la mortalidad.

Ciclo corto de antibióticos intravenosos por vía sistémica en pacientes que se intuban por disminución de consciencia

Una revisión del 2017⁸⁹ demuestra que la administración sistémica de antibióticos en pacientes en coma disminuye la incidencia de NAVM precoz (RR [IC 95%]: 0,32 [0,19-0,54]) y estancia en UCI, pero no afecta a la mortalidad ni la duración de la VM. Un estudio posterior⁹⁰, de cohortes retrospectivo en pacientes con lesión neurológica, observó el efecto de la aplicación de 2 g de ceftriaxona en el momento de la intubación, confirmando una disminución de las NAVM precoces tras la implementación de este protocolo (7,4 vs. 19,8%; $p = 0,026$).

Higiene de boca/orofaringe protocolizada utilizando soluciones de clorhexidina

En los últimos años se ha producido cierta controversia en torno a esta recomendación, por sus posibles eventos adversos de lesiones en la mucosa oral y su asociación con la mortalidad. Se presentan cinco revisiones sistemáticas recientes.

En 2014 Klompas et al.⁹¹ analizaron 16 ECA, publicados antes de 2013, comparando clorhexidina vs. placebo en adultos con VM. En el conjunto de los 16 ECA la utilización de clorhexidina se asoció con una disminución de las NAVM (RR [IC 95%]: 0,73 [0,58-0,92]; $p = 0,008$). No obstante, aunque se observó una reducción significativa en los tres estudios con pacientes de cirugía cardiaca (RR [IC 95%]: 0,56 [0,15-0,77]; $p < 0,001$), no se observó diferencia en los 13 estudios con pacientes sin cirugía cardiaca (RR [IC 95%]: 0,78 [0,60-1,02]; p :NS). No hubo ninguna diferencia en la mortalidad (RR [IC 95%]: 1,13 [0,99-1,28]).

En 2016 Hua et al.⁹² analizaron 38 ECA en los que se realizaron cuatro comparaciones de higiene bucal. Los datos de 18 ECA que aportaron datos de NAVM mostraron que el enjuague bucal o el gel de clorhexidina, como parte de la higiene bucal, reduce el riesgo de NAVM en comparación con placebo o la atención habitual (RR [IC 95%]: 0,74 [0,61-0,89]; $p = 0,002$). No hay evidencia de diferencias en la mortalidad entre clorhexidina vs. placebo/atención habitual (CR [IC 95%]: 1,09 [0,96-1,23]; $p = 0,18$). Solo dos estudios informaron de eventos adversos, y estos fueron leves con una frecuencia similar en los grupos clorhexidina y control.

También en 2016 Zuckerman et al.⁹³ publicaron el análisis de cuatro estudios que evaluaban el efecto de la clorhexidina en la prevención de NAVM en pacientes adultos ingresados en UCI. Concluyen que existe evidencia suficiente para apoyar el uso de clorhexidina oral en la práctica para la prevención de NAVM.

Otra revisión sistemática del 2019⁹⁴ incluyó 10 ECA y analizaron el efecto de la clorhexidina a diferentes concentraciones (0,2-2%) y la frecuencia de la higiene bucal en la aparición de NAVM y colonización bacteriana de la vía aérea. Se encontró que la clorhexidina 0,2% era más eficaz que el grupo de control (gel dental placebo y solución salina normal) en la prevención de NAVM y que la aplicación de dos veces al día fue eficaz para reducir la tasa de NAVM, la colonización microbiana fue menor en el grupo de clorhexidina al 2%. Concluyen que la clorhexidina es una intervención eficaz

en el cuidado bucal para prevenir la NAVM y la colonización microbiana.

La última revisión sistemática de Cochrane⁷⁰ publicada en el 2020, incluye 40 ECA y analiza el impacto de la clorhexidina en la prevención de la NAVM. El metaanálisis de 13 ECA que utilizaron soluciones o gel de clorhexidina mostró que la clorhexidina redujo la incidencia de NAVM (RR [IC 95%]: 0,67 [0,47-0,97]; $p = 0,05$). El resultado de mortalidad se informó en nueve estudios y, en general, el metaanálisis mostró que no hay diferencias en la mortalidad entre los pacientes que emplearon clorhexidina o placebo/atención habitual (RR [IC 95%]: 1,02 [0,84-1,23]; $p = 0,86$). Se concluye que la higiene bucal con clorhexidina 0,12% como parte del cuidado bucal reduce la NAVM. No se ha encontrado evidencia sobre la reducción de mortalidad.

Antibióticos inhalados

Póvoa et al.⁹⁵ en un metaanálisis del 2018 con solo seis estudios comparativos en los que evaluaron el efecto de los antibióticos inhalados en la prevención de la NAVM, demostraron que la administración de los antibióticos con nebulización reduce la aparición de NAVM al compararlo con placebo o ningún tratamiento (OR [IC 95%]: 0,46 [0,22-0,97]), pero este efecto no se observa cuando el antibiótico es instilado en vía traqueal.

Rotación de antibióticos

Rainieri et al.⁹⁶ en 2010 publicaron un estudio en el que evalúan el efecto de un programa de rotación trimestral de antibióticos sobre la incidencia de la NAVM causadas por bacterias gramnegativas resistentes a antibióticos. Se observó una reducción no significativa de las NAVM polimicrobianas y de NAVM por bacterias gramnegativas resistentes a antibióticos, y significativa de las NAVM por *Pseudomonas aeruginosa*.

Probióticos

La administración oral de probióticos (bacterias viables) podría tener un efecto beneficioso relacionado con su efecto sobre la flora intestinal. El concepto es análogo al de la DDS, ya que en ambos casos se pretende prevenir la sustitución de la flora normal por colonización secundaria del tracto digestivo proximal y distal (flora nosocomial potencialmente patógena). En algunos casos se han administrado con «prebióticos» (azúcares no digeribles). A la combinación de ambos se la denomina «*synbiotics*».

Es una medida controvertida sobre su efecto en la incidencia de NAVM y mortalidad. Los últimos metaanálisis publicados en 2020 no permiten sacar conclusiones definitivas. Batra et al.⁹⁷ analizan nueve estudios aleatorizados en pacientes de UCI con VM, a los que se administró probióticos/*synbiotics* vs. placebo. La incidencia de NAVM fue menor en el grupo de los probióticos (RR [IC 95%]: 0,70 [0,56-0,88]; $p = 0,002$), así como la estancia en UCI y la mortalidad hospitalaria. Su et al.⁹⁸ analizaron 14 estudios. La administración de probióticos se asoció con una reducción de NAVM (OR [IC 95%]: 0,62 [0,45-0,85]; $p = 0,003$), pero no cuando se analizan los seis estudios doble ciego (OR [IC 95%]: 0,72

[0,44-1,19]; $p = 0,20$). No hubo diferencias en la mortalidad en UCI.

Anticuerpos monoclonales (MoAb)

El empleo de MoAb frente a antígenos específicos de bacterias individuales tiene varias potenciales ventajas, entre las que destaca su efecto altamente selectivo, exclusivo del microorganismo diana y, por lo tanto, dejando indemne el resto de la flora bacteriana del huésped. Existen pruebas de su eficacia preventiva y terapéutica en modelos experimentales con MoAb específicos frente a la alfa exotoxina de *Staphylococcus aureus* y frente a antígenos de superficie de *Pseudomonas aeruginosa* que se han evaluado en ECA, doble ciego y multinacionales⁹⁹. El ensayo que emplea el MoAb frente a alfa exotoxina de *Staphylococcus aureus* en la prevención de la NAVM por esta bacteria en pacientes colonizados acaba de publicarse¹⁰⁰ y el efecto preventivo no alcanza significación estadística, salvo en determinados subgrupos. El ensayo clínico en el que se evalúa la prevención de la NAVM por *Pseudomonas aeruginosa* con un MoAb bi-específico ha resultado negativo y está pendiente de publicarse.

Conclusiones

De acuerdo con la revisión bibliográfica y la ponderación de eficacia, tolerancia y aplicabilidad de las medidas revisadas, se han identificado 10 recomendaciones que deben emplearse de forma obligatoria en todas las unidades adheridas al proyecto NZ. El paquete de medidas recoge y matiza las medidas originales del proyecto NZ (2011), sin establecer diferencias entre ellas.

1. Mantener la posición de la cabecera de la cama por encima de 30°, excepto si existe contraindicación clínica.
2. Realizar higiene de manos estricta antes y después de manipular la vía aérea, y utilizar guantes estériles de un solo uso.
3. Formar y entrenar al personal sanitario en el manejo de la vía aérea.
4. Favorecer el proceso de extubación de forma segura para reducir el tiempo de ventilación.
5. Controlar de forma continua la presión del neumotaponamiento de los tubos traqueales.
6. Emplear tubos traqueales con sistema de aspiración continuo de secreciones subglóticas.
7. No cambiar de forma programada las tubuladuras del respirador.
8. Administrar antibióticos durante las 24 horas siguientes a la intubación de pacientes con disminución de consciencia previo a la intubación.
9. Realizar higiene de la boca con clorhexidina 0,12-0,2%.
10. Utilizar la descontaminación selectiva digestiva completa.

Financiación

Financiado, en parte, por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMyPS) del Ministerio de Sanidad (MS) a través de un contrato nominativo (Expediente n.º: 2021/48603/001).

Appendix A. Equipo Neumonía Zero

Francisco Álvarez Lerma. Hospital del Mar, Barcelona, España

Miguel Sánchez García. Hospital Clínico Universitario San Carlos, Madrid, España

José Garnacho Montero. Hospital Virgen de la Macarena, Sevilla, España

Manuel Álvarez González. Hospital Clínico Universitario San Carlos, Madrid, España

Joaquín Álvarez Rodríguez. Hospital de Fuenlabrada, Madrid, España

Federico Gordo Vidal. Hospital del Henares. Coslada, Madrid, España

Leonardo Lorente Ramos. Hospital Universitario de Canarias, Tenerife, España

Rosa García Díez. Organización Sanitaria Integrada Bilbao Basurto, Osakidetza, España

Rosa Jam Gatell. Hospital Parc Tauli, Sabadell, Barcelona, España

Susana Arias Rivera. Hospital Universitario de Getafe, Madrid, España

Mónica Vázquez Calatayud. Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, España

Mónica Delicado Domingo. Organización Sanitaria Integrada Bilbao Basurto, Osakidetza, España

Inmaculada Fernández, Hospital Par Tauli, Sabadell, Barcelona, España

Bibliografía

1. Álvarez-Lerma F, Palomar-Martínez M, Sánchez-García M, Martínez-Alonso M, Álvarez-Rodríguez J, Lorente L, et al. Prevention of Ventilator-Associated Pneumonia: The Multimodal Approach of the Spanish ICU «Pneumonia Zero» Program. *Crit Care Med.* 2018;46:181–8, <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0000000000002736>.
2. Sociedad Española de Medicina Intensiva Crítica y Unidades Coronarias. Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas y Sepsis (SEMICYUC-GTEIS). Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial en UCI (ENVIN-UCI). 2019 [Consultado 20 Jul 2022]. Disponible en: <https://semicyuc.org/wp-content/uploads/2022/03/Informe-ENVIN-UCI-2019.pdf>.
3. Kunz R, Burnand B, Schünemann HJ, Grading of Recommendations. Assessment D and E (GRADE) Working Group. The GRADE System. An international approach to standardize the graduation of evidence and recommendations in guidelines. *Internist (Berl)*. 2008;49:673–80, <http://dx.doi.org/10.1007/s00108-008-2141-9>.
4. Wang L, Li X, Yang Z, Tang X, Yuan Q, Deng L, et al. Semi-recumbent position versus supine position for the prevention of ventilator-associated pneumonia in adults requiring mechanical ventilation. *Cochrane database Syst Rev.* 2016:CD009946, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD009946.pub2>.
5. Güner CK, Kutlutürkan S. Role of head-of-bed elevation in preventing ventilator-associated pneumonia

- bed elevation and pneumonia. *Nurs Crit Care*. 2021; <http://dx.doi.org/10.1111/NICC.12633>.
6. Tablan O, Anderson L, Besser R, Bridges C, Hajjeh R, Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. Guidelines for preventing health-care– associated pneumonia 2003 recommendations of CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. *MMWR Recomm Rep*. 2004;53(RR-3):1.
 7. Dodek P, Keenan S, Cook D, Heyland D, Jacka M, Hand L, et al. Evidence-based clinical practice guideline for the prevention of ventilator-associated pneumonia. *Ann Intern Med*. 2004;141:305–13.
 8. Rello J, Lode H, Cornaglia G, Masterton R. A European care bundle for prevention of ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med*. 2010;36:773–80, <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-010-1841-5>.
 9. Álvarez Lerma F, Sánchez García M, Lorente L, Gordo F, Añón JM, Álvarez J, et al. Guidelines for the prevention of ventilator-associated pneumonia and their implementation. The Spanish «Zero-VAP» bundle. *Med Intensiva*. 2014;38:226–36, <http://dx.doi.org/10.1016/j.medin.2013.12.007>.
 10. Alecrim RX, Taminato M, Belasco A, Longo MCB, Kusahara DM, Fram D. Strategies for preventing ventilator-associated pneumonia: an integrative review. *Rev Bras Enferm*. 2019;72:521–30, <http://dx.doi.org/10.1590/0034-7167-2018-0473>.
 11. Masterton RG, Galloway A, French G, Street M, Armstrong J, Brown E, et al. Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia in the UK: Report of the Working Party on Hospital-Acquired Pneumonia of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *J Antimicrob Chemother*. 2008;62:5–34, <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkn162>.
 12. Health Protection Surveillance Centre. SARI working group. Guidelines for the prevention of ventilator-associated pneumonia in adults in Ireland. [consultado 28 abril 2022]. Disponible en: <https://www.hpsc.ie/a-z/microbiologyantimicrobialresistance/infectioncontrolandhai/guidelines/File,12530,en.pdf>.
 13. World Health Organization. WHO Guidelines on Hand Hygiene in Health Care. First Global Patient Safety Challenge Clean Care Is Safer Care. 2009 [consultado 20 Jul 2022].
 14. World Health Organization. Glove use information leaflet. [consultado 28 Abr 2022]. Disponible en: [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/integrated-health-services-\(ihs\)/infection-prevention-and-control/hand-hygiene/tools/glove-use-information-leaflet.pdf?sfvrsn=13670aa_10&download=true](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/integrated-health-services-(ihs)/infection-prevention-and-control/hand-hygiene/tools/glove-use-information-leaflet.pdf?sfvrsn=13670aa_10&download=true).
 15. American Association for Respiratory Care, AARC Clinical Practice Guidelines. Endotracheal suctioning of mechanically ventilated patients with artificial airways 2010. *Respir Care*. 2010;55:758–64.
 16. Perez MF, Metersky ML, Kalil AC. How to translate the new hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia guideline to the bedside. *Curr Opin Crit Care*. 2017;23:355–63, <http://dx.doi.org/10.1097/MCC.0000000000000434>.
 17. Subramanian P, Choy KL, Gopal SV, Mansor M, Ng KH. Impact of education on ventilator-associated pneumonia in the intensive care unit. *Singapore Med J*. 2013;54:281–4, <http://dx.doi.org/10.11622/smedj.2013109>.
 18. Jansson M, Kääriäinen M, Kyngäs H. Effectiveness of educational programmes in preventing ventilator-associated pneumonia: a systematic review. *J Hosp Infect*. 2013;84:206–14, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhin.201304009>.
 19. Eom JS, Lee MS, Chun HK, Choi HJ, Jung SY, Kim YS, et al. The impact of a ventilator bundle on preventing ventilator-associated pneumonia: A multicenter study. *Am J Infect Control*. 2014;42:34–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajic.2013.06.023>.
 20. Okgün Alcan A, Demir Korkmaz F, Uyar M. Prevention of ventilator-associated pneumonia: Use of the care bundle approach. *Am J Infect Control*. 2016;44:e173–6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajic.2016.04.237>.
 21. Guilhermino MC, Inder KJ, Sundin D. Education on invasive mechanical ventilation involving intensive care nurses: a systematic review. *Nurs Crit Care*. 2018;23:245–55, <http://dx.doi.org/10.1111/nicc.12346>.
 22. Oner Cengiz H, Kanan N. The effectiveness of training given to nurses for reducing ventilator-associated pneumonia in intensive care patients. *Dev Heal Sci*. 2019;2:36–45, <http://dx.doi.org/10.1556/2066.2.2019006>.
 23. Kallet RH. The Vexing Problem of Ventilator-Associated Pneumonia: Observations on Pathophysiology, Public Policy, and Clinical Science. *Respir Care*. 2015;60:1495–508, <http://dx.doi.org/10.4187/respcare.03774>.
 24. Shehabi Y, Bellomo R, Kadiman S, Ti LK, Howe B, Reade MC, et al. Sedation intensity in the first 48 hours of mechanical ventilation and 180-day mortality: A multinational prospective longitudinal cohort study. *Crit Care Med*. 2018;46:850–9, <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0000000000003071>.
 25. Flood PD, Puntillo KA, Neufeld KJ, Robinson BRH, Lanphere JA, Nunnally ME, et al. Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU. *Crit Care Med*. 2018;46:e825–73.
 26. Hughes CG, Girard TD, Pandharipande PP. Daily sedation interruption versus targeted light sedation strategies in ICU patients. *Crit Care Med*. 2013;41 9 Suppl 1:S39–45, <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e3182a168c5>.
 27. Shahabi M, Yousefi H, Yazdannik A, Alikiaii B. The effect of daily sedation interruption protocol on early incidence of ventilator-associated pneumonia among patients hospitalized in critical care units receiving mechanical ventilation. *Iran J Nurs Midwifery Res*. 2016;21:541–6, <http://dx.doi.org/10.4103/1735-9066.193420>.
 28. Pileggi C, Mascaro V, Bianco A, Nobile CGA, Pavia M. Ventilator bundle and its effects on mortality among ICU patients: A meta-analysis. *Crit Care Med*. 2018;46:1167–74, <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0000000000003136>.
 29. Schmidt GA, Girard TD, Kress JP, Morris PE, Ouellette DR, Alhazzani W, et al. Official Executive Summary of an American Thoracic Society/American College of Chest Physicians Clinical Practice Guideline: Liberation from Mechanical Ventilation in Critically Ill Adults. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195:115–9, <http://dx.doi.org/10.1164/RCCM.201610-2076ST>.
 30. Blackwood B, Burns KEA, Cardwell CR, O'Halloran P. Protocolized versus non-protocolized weaning for reducing the duration of mechanical ventilation in critically ill adult patients. *Cochrane database Syst Rev*. 2014;CD006904, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD006904.pub3>.
 31. Yeung J, Couper K, Ryan EG, Gates S, Hart N, Perkins GD. Non-invasive ventilation as a strategy for weaning from invasive mechanical ventilation: a systematic review and Bayesian meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2018;44:2192–204, <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-018-5434-z>.
 32. Vaschetto R, Longhini F, Persona P, Ori C, Stefani G, Liu S, et al. Early extubation followed by immediate noninvasive ventilation vs. standard extubation in hypoxemic patients: a randomized clinical trial. *Intensive Care Med*. 2019;45:62–71, <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-018-5478-0>.
 33. Shan M, Pang X, Wang W, Lan C, Chen R, Zhu C, et al. Noninvasive Ventilation as a Weaning Strategy in Subjects with Acute Hypoxemic Respiratory. *Failure Respir Care*.

- 2020;65:1574–84, <http://dx.doi.org/10.4187/RESPCAR.E.07542>.
34. Griffiths J, Barber VS, Morgan L, Young JD. Systematic review meta-analysis of studies of the timing of tracheostomy in adult patients undergoing artificial ventilation. *BMJ*. 2005;330:1243–6, <http://dx.doi.org/10.1136/BMJ.38467.485671.E0>.
 35. Blot F, Similowski T, Trouillet JL, Chardon P, Korach JM, Costa MA, et al. Early tracheotomy versus prolonged endotracheal intubation in unselected severely ill ICU patients. *Intensive Care Med*. 2008;34:1779–87, <http://dx.doi.org/10.1007/S00134-008-1195-4>.
 36. Terragni PP, Antonelli M, Fumagalli R, Faggiano C, Berardino M, Pallavicini FB, et al. Early vs late tracheotomy for prevention of pneumonia in mechanically ventilated adult ICU patients: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010;303:1483–9, <http://dx.doi.org/10.1001/JAMA.2010447>.
 37. Meng L, Wang C, Li J, Zhang J. Early vs late tracheostomy in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *Clin Respir J*. 2016;10:684–92, <http://dx.doi.org/10.1111/CRJ.12286>.
 38. Battaglini D, Missale F, Schiavetti I, Filaurio M, Iannuzzi F, Ascoli A, et al. Tracheostomy Timing and Outcome in Severe COVID-19: The WeanTrach Multicenter Study. *J Clin Med*. 2021;10, <http://dx.doi.org/10.3390/JCM10122651>.
 39. Chorath K, Hoang A, Rajasekaran K, Moreira A. Association of Early vs Late Tracheostomy Placement With Pneumonia and Ventilator Days in Critically Ill Patients: A Meta-analysis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2021;147:450–9, <http://dx.doi.org/10.1001/JAMAOTO.2021.0025>.
 40. De Franca SA, Tavares WM, Salinet ASM, Paiva WS, Teixeira MJ. Early tracheostomy in severe traumatic brain injury patients: A meta-analysis and comparison with late tracheostomy. *Crit Care Med*. 2020;48:e325–31, <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0000000000004239>.
 41. Raimondi N, Vial MR, Calleja J, Quintero A, Cortés Alban A, Celis E, et al. Guías basadas en la evidencia para el uso de traqueostomía en el paciente crítico. *Med Intensiva*. 2017;41:94–115, <http://dx.doi.org/10.1016/j.medin.2016.12.001>.
 42. Burns KEA, Adhikari NKJ, Keenan SP, Meade MO. Noninvasive positive pressure ventilation as a weaning strategy for intubated adults with respiratory failure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010:CD004127.
 43. Burns KEA, Meade MO, Premji A, Adhikari NKJ. Noninvasive ventilation as a weaning strategy for mechanical ventilation in adults with respiratory failure: a Cochrane systematic review. *CMAJ*. 2014;186:E112–22, <http://dx.doi.org/10.1503/CMAJ.130974>.
 44. Lai KK, Baker SP, Fontecchio SA. Impact of a Program of Intensive Surveillance and Interventions Targeting Ventilated Patients in the Reduction of Ventilator-Associated Pneumonia and Its Cost-Effectiveness. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2003;24:859–63, <http://dx.doi.org/10.1086/502150>.
 45. Han J, Liu Y. Effect of ventilator circuit changes on ventilator-associated pneumonia: A systematic review and meta-analysis. *Respir Care*. 2010;55:467–74.
 46. Choi JS, Yeon Jhaw. [Ventilator-associated pneumonia with circuit changes every 7 days versus every 14 days]. *J Korean Acad Nurs*. 2010;40:799–807, <http://dx.doi.org/10.4040/JKAN.2010406.799>.
 47. Gillies D, Todd DA, Foster JP, Batuwitage BT. Heat and moisture exchangers versus heated humidifiers for mechanically ventilated adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;9:CD004711, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD004711.pub3>.
 48. Picazo L, Gracia Arnillas MP, Muñoz-Bermúdez R, Durán X, Álvarez Lerma F, Masclans JR. Active humidification in mechanical ventilation is not associated to an increase in respiratory infectious complications in a quasi-experimental pre-post intervention study. *Med Intensiva (English Ed)*. 2021;45:354–61, <http://dx.doi.org/10.1016/J.MEDINE.201911008>.
 49. Respiratory care committee of Chinese Thoracic Society. [Expert consensus on preventing nosocomial transmission during respiratory care for critically ill patients infected by 2019 novel coronavirus pneumonia]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2020;17:E020, <http://dx.doi.org/10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.0020>.
 50. Pozuelo-Carrascosa DP, Torres-Costoso A, Alvarez-Bueno C, Cavero-Redondo I, López Muñoz P, Martínez-Vizcaíno V. Multimodality respiratory physiotherapy reduces mortality but may not prevent ventilator-associated pneumonia or reduce length of stay in the intensive care unit: a systematic review. *J Physiother*. 2018;64:222–8, <http://dx.doi.org/10.1016/J.JPHYS.201808005>.
 51. Wang MY, Pan L, Hu XJ. Chest physiotherapy for the prevention of ventilator-associated pneumonia: A meta-analysis. *Am J Infect Control*. 2019;47:755–60, <http://dx.doi.org/10.1016/J.AJIC.2018.08.037>.
 52. Singer P, Blaser AR, Berger MM, Alhazzani W, Calder PC, Casaer MP, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin Nutr*. 2019;38:48–79, <http://dx.doi.org/10.1016/J.CLNU.2018.08.037>.
 53. Alkhwaja S, Martin C, Butler RJ, Gwady-Sridhar F. Post-pyloric versus gastric tube feeding for preventing pneumonia and improving nutritional outcomes in critically ill adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015:CD008875, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD008875.PUB2>.
 54. Alhazzani W, Almasoud A, Jaeschke R, Lo Y, Sindi BW, Altayyar AS, et al. Small bowel feeding and risk of pneumonia in adult critically ill patients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Care*. 2013;17:R127, <http://dx.doi.org/10.1186/CC12806>.
 55. Ge W, Wei W, Shuang P, Yan-Xia Z, Ling L. Nasointestinal Tube in Mechanical Ventilation Patients is More Advantageous. *Open Med (Wars)*. 2019;14:426–30, <http://dx.doi.org/10.1515/MED-2019-0045>.
 56. Montejo JC, Miñambres E, Bordejé L, Mesejo A, Acosta J, Heras A, et al. Gastric residual volume during enteral nutrition in ICU patients: the REGANE study. *Intensive Care Med*. 2010;36:1386–93, <http://dx.doi.org/10.1007/S00134-010-1856-Y>.
 57. Reignier J, Mercier E, Le Gouge A, Boulain T, Desachy A, Bellec F, et al. Effect of not monitoring residual gastric volume on risk of ventilator-associated pneumonia in adults receiving mechanical ventilation and early enteral feeding: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2013;309:249–56, <http://dx.doi.org/10.1001/JAMA.2012.196377>.
 58. Wen Z, Wei L, Chen J, Xie A, Li M, Bian L. Is continuous better than intermittent control of tracheal cuff pressure? A meta-analysis. *Nurs Crit Care*. 2019;24:76–82, <http://dx.doi.org/10.1111/NICC.12393>.
 59. Pozuelo-Carrascosa DP, Herráiz-Adillo Á, Alvarez-Bueno C, Añón JM, Martínez-Vizcaíno V, Cavero-Redondo I. Subglottic secretion drainage for preventing ventilator-associated pneumonia: an overview of systematic reviews and an updated meta-analysis. *Eur Respir Rev*. 2020;29:190107, <http://dx.doi.org/10.1183/16000617.0107-2019>.
 60. Ferrer M, Bauer TT, Torres A, Hernández C, Piera C. Effect of nasogastric tube size on gastroesophageal reflux and microaspiration in intubated patients. *Ann Intern Med*. 1999;130:991–4, <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-130-12-199906150-00007>.
 61. Ibáñez J, Peñafiel A, Marsé P, Jordá R, Raurich JM, Mata F. Incidence of gastroesophageal reflux and aspiration in mechanically ventilated patients using small-bore nasogastric

- tubes. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2000;24:103–6, <http://dx.doi.org/10.1177/0148607100024002103>.
62. Ohbe H, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H. Small-bore feeding tube versus large-bore sump tube for early enteral nutrition in mechanically ventilated patients: A nationwide inpatient database study. *Clin Nutr.* 2021;40:4113–9, <http://dx.doi.org/10.1016/J.CLNU.202102003>.
 63. Jongerden IP, Rovers MM, Grypdonck MH, Bonten MJ. Open and closed endotracheal suction systems in mechanically ventilated intensive care patients: a meta-analysis. *Crit Care Med.* 2007;35:260–70, <http://dx.doi.org/10.1097/01.CCM.0000251126.45980.E8>.
 64. Faradita Aryani D, Tanner J. Does open or closed endotracheal suction affect the incidence of ventilator associated pneumonia in the intensive care unit? A systematic review. *Enferm Clin.* 2018;28:325–31, [http://dx.doi.org/10.1016/S1130-8621\(18\)30179-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1130-8621(18)30179-7).
 65. Ardehali SH, Fatemi A, Rezaei SF, Forouzanfar MM, Zolghadr Z. The Effects of Open and Closed Suction Methods on Occurrence of Ventilator Associated Pneumonia; a Comparative Study. *Arch Acad Emerg Med.* 2020;8:e8, <http://dx.doi.org/10.22037/aaem.v8i1.411>.
 66. Kollef MH, Prentice D, Shapiro SD, Fraser VJ, Silver P, Trovillion E, et al. Mechanical ventilation with or without daily changes of in-line suction catheters. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;156 2 Pt 1:466–72, <http://dx.doi.org/10.1164/AJRCCM.156.2.9612083>.
 67. Darvas JA, Hawkins LG. The closed tracheal suction catheter: 24 hour or 48 hour change? *Aust Crit Care.* 2003;16:86–92, [http://dx.doi.org/10.1016/S1036-7314\(03\)80005-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1036-7314(03)80005-X).
 68. Lorente L, Lecuona M, Málaga J, Revert C, Mora ML, Sierra A. Bacterial filters in respiratory circuits: an unnecessary cost? *Crit Care Med.* 2003;31:2126–30, <http://dx.doi.org/10.1097/01.CCM.0000069733.24843.07>.
 69. de Camargo L, da Silva SN, Chambrone L. Efficacy of toothbrushing procedures performed in intensive care units in reducing the risk of ventilator-associated pneumonia: A systematic review. *J Periodontol Res.* 2019;54:601–11, <http://dx.doi.org/10.1111/JRE.12668>.
 70. Zhao T, Wu X, Zhang Q, Li C, Worthington HV, Hua F. Oral hygiene care for critically ill patients to prevent ventilator-associated pneumonia. *Cochrane database Syst Rev.* 2020;12:CD008367, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD008367.PUB4>.
 71. Sánchez-García M, Santos P, Rodríguez-Trigo G, Martínez-Sagasti F, Fariña-González T, del Pino-Ramírez Á, et al. Preliminary experience on the safety and tolerability of mechanical “insufflation-exsufflation” in subjects with artificial airway. *Intensive Care Med Exp.* 2018;6:8, <http://dx.doi.org/10.1186/S40635-018-0173-6>.
 72. Ferreira de Camillis ML, Savi A, Goulart Rosa R, Figueiredo M, Wickert R, Borges LGA, et al. Effects of Mechanical Insufflation-Exsufflation on Airway Mucus Clearance Among Mechanically Ventilated ICU Subjects. *Respir Care.* 2018;63:1471–7, <http://dx.doi.org/10.4187/respcare.06253>.
 73. Kuroiwa R, Tateishi Y, Oshima T, Inagaki T, Furukawa S, Takemura R, et al. Mechanical Insufflation-exsufflation for the Prevention of Ventilator-associated Pneumonia in Intensive Care Units: A Retrospective Cohort Study. *Indian J Crit Care Med.* 2021;25:62–6, <http://dx.doi.org/10.5005/jp-journals-10071-23508>.
 74. Stoutenbeek Ch, Van Saene P, Miranda HKF, Zandstra DRDF. A new technique of infection prevention in the intensive care unit by selective decontamination of the digestive tract. *Acta Anaesthesiol Belg.* 1983;34:209–21.
 75. Vandenbroucke-Grauls CMJE, Vandenbroucke JP. Effect of selective decontamination of the digestive tract on respiratory tract infections and mortality in the intensive care unit. *Lancet.* 1991;338:859–62, [http://dx.doi.org/10.1016/0140-6736\(91\)91510-2](http://dx.doi.org/10.1016/0140-6736(91)91510-2).
 76. D’Amico R, Pifferi S, Leonetti C, Torri V, Tinazzi A, Liberati A. Effectiveness of antibiotic prophylaxis in critically ill adult patients: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ.* 1998;316:1275–85, <http://dx.doi.org/10.1136/BMJ.316.7140.1275>.
 77. Liberati A, D’Amico R, Pifferi S, Torri V, Brazzi L, Parmelli E. Antibiotic prophylaxis to reduce respiratory tract infections and mortality in adults receiving intensive care. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD000022.PUB2>.
 78. Safdar N, Said A, Lucey MR. The role of selective digestive decontamination for reducing infection in patients undergoing liver transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Liver Transpl.* 2004;10:817–27, <http://dx.doi.org/10.1002/LT.20108>.
 79. Silvestri L, Van Saene HKF, Milanese M, Gregori D. Impact of selective decontamination of the digestive tract on fungal carriage and infection: systematic review of randomized controlled trials. *Intensive Care Med.* 2005;31:898–910, <http://dx.doi.org/10.1007/S00134-005-2654-9>.
 80. Silvestri L, van Saene HKF, 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;65:187–203, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhin.200610014>.
 81. Silvestri L, Van Saene HKF, Casarin A, Berlot G, Gullo A. Impact of selective decontamination of the digestive tract on carriage and infection due to Gram-negative and Gram-positive bacteria: a systematic review of randomised controlled trials. *Anaesth Intensive Care.* 2008;36:324–38, <http://dx.doi.org/10.1177/0310057X0803600304>.
 82. Silvestri L, van Saene HKF, Weir I, Gullo A. Survival benefit of the full selective digestive decontamination regimen. *J Crit Care.* 2009;24:474, <http://dx.doi.org/10.1016/J.JCRC.200811005>.
 83. Liberati A, D’Amico R, Pifferi S, Torri V, Brazzi L, Parmelli E. Antibiotic prophylaxis to reduce respiratory tract infections and mortality in adults receiving intensive care. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;CD000022, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD000022.pub3>.
 84. Silvestri L, Van Saene HKF, Zandstra DF, Marshall JC, Gregori D, Gullo A. Impact of selective decontamination of the digestive tract on multiple organ dysfunction syndrome: systematic review of randomized controlled trials. *Crit Care Med.* 2010;38:1370–6, <http://dx.doi.org/10.1097/ccm.0b013e3181d9db8c>.
 85. Scheufele F, Schirren R, Friess H, Reim D. Selective decontamination of the digestive tract in upper gastrointestinal surgery: systematic review with meta-analysis of randomized clinical trials. *BJS Open.* 2020;4:1015–21, <http://dx.doi.org/10.1002/bjs5.50332>.
 86. Silvestri L, Van Saene HKF, Zandstra DF, Viviani M, Gregori D. SDD, SOD, or oropharyngeal chlorhexidine to prevent pneumonia and to reduce mortality in ventilated patients: which manoeuvre is evidence-based? *Intensive Care Med.* 2010;36:1436–7, <http://dx.doi.org/10.1007/S00134-010-1809-5>.
 87. Landelle C, Nocquet Boyer V, 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 Med.* 2018;44:1777–86, <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-018-5227-4>.
 88. Minozzi S, Pifferi S, Brazzi L, Pecoraro V, Montrucchio G, D’Amico R. Topical antibiotic prophylaxis to reduce respiratory

- tract infections and mortality in adults receiving mechanical ventilation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;1:CD000022, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD000022.PUB4>.
89. Rigny C, Do Brasil PEA, Vallés J, Bozza FA, Martin-Loeches I. Systemic antibiotics for preventing ventilator-associated pneumonia in comatose patients: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intensive Care.* 2017;7:67, <http://dx.doi.org/10.1186/s13613-017-0291-4>.
 90. Lewis TD, Dehne KA, Morbitzer K, Rhoney DH, Olm-Shipman C, Dedrick Jordan J. Influence of Single-Dose Antibiotic Prophylaxis for Early-Onset Pneumonia in High-Risk Intubated Patients. *Neurocrit Care.* 2018;28:362–9, <http://dx.doi.org/10.1007/s12028-017-0490-8>.
 91. 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;174:751–61, <http://dx.doi.org/10.1001/jamainternmed.2014.359>.
 92. 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 Database Syst Rev.* 2016;10:CD008367, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD008367.pub3>.
 93. Zuckerman LM. Oral Chlorhexidine Use to Prevent Ventilator-Associated Pneumonia in Adults: Review of the Current Literature. *Dimens Crit Care Nurs.* 2016;35:25–36, <http://dx.doi.org/10.1097/DCC.000000000000154>.
 94. Kocaçal Güler E, Türk G. Oral Chlorhexidine Against Ventilator-Associated Pneumonia and Microbial Colonization in Intensive Care Patients. *West J Nurs Res.* 2019;41:901–19, <http://dx.doi.org/10.1177/0193945918781531>.
 95. Póvoa FCC, Cardinal-Fernandez P, Maia IS, Reboredo MM, Pinheiro BV. Effect of antibiotics administered via the respiratory tract in the prevention of ventilator-associated pneumonia: A systematic review and meta-analysis. *J Crit Care.* 2018;43:240–45. doi: 10.1016/j.jcrc.2017.09.019.
 96. Raineri E, Crema L, Dal Zoppo S, Acquarolo A, Pan A, Carnevale G, et al. Rotation of antimicrobial therapy in the intensive care unit: impact on incidence of ventilator-associated pneumonia caused by antibiotic-resistant Gram-negative bacteria. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2010;29:1015–24, <http://dx.doi.org/10.1007/s10096-010-0964-5>.
 97. Batra P, Soni KD, Mathur P. Efficacy of probiotics in the prevention of VAP in critically ill ICU patients: an updated systematic review and meta-analysis of randomized control trials. *J Intensive Care.* 2020;8:81, <http://dx.doi.org/10.1186/s40560-020-00487-8>.
 98. Su M, Jia Y, Li Y, Zhou D, Jia J. Probiotics for the Prevention of Ventilator-Associated Pneumonia: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Respir Care.* 2020;65:673–85, <http://dx.doi.org/10.4187/respcare.07097>.
 99. François B, Chastre J, Eggiman P, Laterre PF, Torres A, Sanchez M, et al. The SAATELLITE and EVADE Clinical Studies Within the COMBACTE Consortium: A Public-Private Collaborative Effort in Designing and Performing Clinical Trials for Novel Antibacterial Drugs to Prevent Nosocomial Pneumonia. *Clin Infect Dis.* 2016;63 Suppl 2:S46–51, <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciw245>.
 100. François B, Jafri HS, Chastre J, Sánchez-García M, Eggimann P, Dequin PF, et al. Efficacy and safety of suvatroxumab for prevention of Staphylococcus aureus ventilator-associated pneumonia (SAATELLITE): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, phase 2 pilot trial. *Lancet Infect Dis.* 2021;21:1313–23, [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30995-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30995-6).