



Revisión

Medidas farmacológicas para la prevención de la neumonía asociada a la ventilación mecánica

Marta Ulldemolins^{a,b,c,f}, Marcos I. Restrepo^{d,e,*} y Jordi Rello^{a,b,f}

^a Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario de Tarragona Joan XXIII, Instituto de Investigación Sanitaria Pere Virgili (IISPV), Tarragona, España

^b Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Respiratorias (CIBERES)

^c Burns, Trauma and Critical Care Research Centre, University of Queensland, Queensland, Australia

^d VERDICT, South Texas Veterans Health Care System Audie L. Murphy Division, San Antonio, Texas, Estados Unidos

^e University of Texas Health Science Center at San Antonio, Divisions of Pulmonary and Critical Care Medicine, San Antonio, Texas, Estados Unidos

^f Universidad Rovira i Virgili, Tarragona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 3 de agosto de 2009

Aceptado el 21 de octubre de 2009

On-line el 3 de diciembre de 2010

Palabras clave:

Infección nosocomial

Unidad de Cuidados Intensivos

Prevención de infección

Antibióticos

Ventilación mecánica

Keywords:

Nosocomial infection

Intensive care unit

Infection prevention

Antibiotics

Mechanical ventilation

RESUMEN

La neumonía asociada a la ventilación mecánica (NAV) es la complicación infecciosa que representa la mayor causa de morbimortalidad en las unidades de cuidados intensivos. Debido a su complicado diagnóstico y tratamiento, la prevención de la NAV es una tarea prioritaria. La interrupción diaria de la sedación, la descontaminación oral y digestiva, el uso profiláctico de antibióticos sistémicos o inhalados, el control de la glucemia, la profilaxis de la úlcera de estrés, el protocolo de transfusión y el tiempo y la adecuación del tratamiento antimicrobiano son las principales intervenciones clásicamente indicadas.

Esta revisión de la bibliografía discute críticamente las principales medidas farmacológicas para la prevención de la NAV y focaliza en su nivel de evidencia y en la idoneidad de aplicarlas en la práctica clínica habitual.

© 2009 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Pharmacologic measures for the prevention of mechanical ventilation-associated pneumonia

ABSTRACT

Ventilator associated pneumonia is the principal infectious complication in the Intensive Care Unit (ICU), and represents the main infectious cause of morbidity and mortality. Its diagnosis and management is complex. Consequently, its prevention becomes a cornerstone in daily clinical practice. Daily interruption of sedation, oral and digestive decontamination, prophylactic administration of systemic and/or inhaled antibiotics, glycemic control, stress ulcer prophylaxis, transfusion policy and timing and adequacy of antibiotic treatment are the main suggested pharmacologic interventions.

The aim of this review is to critically describe the principal pharmacologic interventions for the prevention of ventilator associated pneumonia, focusing on the degree of the evidence and the appropriateness for daily clinical practice.

© 2009 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La neumonía asociada a la ventilación mecánica (NAV) es una infección grave y representa la primera causa de mortalidad atribuible a infecciones nosocomiales. Se le atribuye un incremento de entre 2 y 10 veces en la mortalidad, un gran impacto en la morbilidad y una incidencia que oscila entre el 9 y

el 67% de los pacientes intubados¹⁻⁴. Además, también representa un aumento importante de la estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), en el hospital y del coste sanitario, que se calcula alrededor de 8.600–28.600 €^{2,4,5}. Consecuentemente, las estrategias de prevención resultan un factor clave y prioritario para investigar e incorporar en la práctica clínica habitual⁶.

En la *tabla 1* se muestran los principales factores de riesgo no modificables para la adquisición de NAV.

Las estrategias farmacológicas para la prevención de la NAV tienen como objetivo disminuir su incidencia, la morbimortalidad

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: restrepom@uthscsa.edu (M.I. Restrepo).

Tabla 1

Factores de riesgo no modificables para la neumonía asociada a ventilación mecánica

1. Sexo masculino
2. Edad > 60 años
3. Síndrome de dificultad respiratoria aguda del adulto
4. Fallo multiorgánico
5. Coma
6. EPOC
7. Traqueostomía
8. Reintubación
9. Neurocirugía
10. Traumatismo craneoencefálico con monitorización de la presión intracraneal

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Tabla 2

Medidas farmacológicas para la prevención de la neumonía asociada a ventilación mecánica

1. Interrupción diaria de la infusión de sedación
2. Descontaminación oral
3. Descontaminación selectiva del tracto digestivo
4. Evitar el uso de antibióticos profilácticos habituales
5. Profilaxis de úlceras de estrés
6. Protocolo transfusional restrictivo
7. Control glucémico con insulino terapia
8. Administración temprana de tratamiento antibiótico apropiado

asociada, los costes de la atención y mejorar la seguridad del paciente.

El objetivo principal de esta revisión es describir las medidas farmacológicas basadas en la evidencia para la prevención de la NAV (tabla 2).

1. Interrupción diaria de la infusión de sedación

Los pacientes ventilados usualmente requieren sedación, que se administra en infusión continua o intermitente. Los fármacos más destacados de este grupo son las benzodiazepinas y los sedantes no analgésicos asociados o no a opioides⁷. La sedación en infusión continua se ha identificado como un predictor independiente de aumento en el tiempo de ventilación mecánica, estancia en la UCI y estancia hospitalaria⁸. Aunque los fármacos benzodiazepínicos más usados en la UCI tienen una vida media corta, las benzodiazepinas se distribuyen y se acumulan extensivamente en el tejido adiposo⁹, especialmente cuando se administran en infusión continua¹⁰. En consecuencia, se produce un alargamiento inesperado de su semivida, del período de sedación y un despertar más tardío^{11,12}. Kress et al demostraron, en un estudio clínico controlado, el beneficio de la interrupción diaria de la infusión de sedación y acortaron el tiempo de ventilación mecánica en más de 2 días y el tiempo de estancia en la UCI en 3,5 días. Adicionalmente, se redujo casi a la mitad la dosis total de benzodiazepinas suministradas. No hubo diferencias en la incidencia de NAV ni en la mortalidad¹³. El beneficio de esta interrupción diaria de la sedación radica en un despertar más temprano de los pacientes, ajustar la dosis de sedación y analgesia y valorar diariamente la necesidad de ventilación mecánica¹³.

Existen actualmente otras estrategias para reducir el uso de benzodiazepinas. Los fármacos como el remifentanilo en los protocolos de sedación basada en la analgesia han demostrado una disminución importante en el requerimiento de midazolam y en los días de ventilación mecánica ($p < 0,05$)¹⁴. La dexmedetomidina es otra alternativa y demuestra una disminución significativa en los días de ventilación mecánica (3,5 frente a 5,6

días, respectivamente; $p = 0,01$) y en los días de tratamiento con el agente sedativo (3,5 frente a 4,1 días; $p < 0,01$)¹⁵.

De todos modos, ninguna de estas 2 nuevas medidas ha demostrado una reducción en la incidencia de NAV, y merecen ciertamente validación prospectiva.

2. Descontaminación oral

La aspiración de secreciones hacia el tracto respiratorio inferior es la principal causa de NAV¹⁶. El uso de antisépticos tópicos, como clorhexidina, es la estrategia preventiva con mayor evidencia clínica¹⁷⁻¹⁹. Un reciente metaanálisis publicado en el año 2007 describió que la aplicación de antibióticos orales no redujo la incidencia de NAV, a diferencia de la aplicación de antisépticos orales, que sí la redujo de manera significativa (riesgo relativo [RR]: 0,56, intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,39-0,81; $p = 0,002$)¹⁸. Koeman et al hallaron una reducción del 58% en la incidencia de NAV en pacientes tratados con clorhexidina al 2% como higiene oral comparados con placebo¹⁷. Un metaanálisis realizado en el 2008 describió un RR de presentar NAV en el grupo que recibió clorhexidina del 0,53 (IC del 95%: 0,31-0,92; $p = 0,02$)¹⁹.

Con esto, indicamos el uso de la antisepsis oral, aunque la evidencia que favorece concretamente la clorhexidina como agente de elección no es definitiva.

3. Descontaminación selectiva del tracto digestivo

La descontaminación selectiva del tracto digestivo o la descontaminación digestiva selectiva (DDS) es una estrategia profiláctica dirigida a prevenir las infecciones endógenas primarias y secundarias en los pacientes que requieren ventilación mecánica²⁰. Los protocolos de DDS tienen 4 componentes: 1) antibióticos enterales no absorbibles (combinación de polimixina E, tobramicina y anfotericina B o nistatina), tanto en la orofaringe como en el tracto digestivo; 2) antibióticos parenterales, generalmente una cefalosporina de tercera generación durante 4-9 días; 3) medidas higiénicas para prevenir la colonización cruzada y 4) toma de cultivos orofaríngeos y rectales de vigilancia al ingreso y 2 veces por semana para monitorizar la aparición de gérmenes resistentes^{21,22}. Liberati et al describieron una reducción significativa tanto en la incidencia de NAV (*odds ratio* [OR]: 0,35, IC del 95%: 0,29-0,41) como en la mortalidad (OR: 0,78, IC del 95%: 0,68-0,89)²³. Los recientes estudios aleatorizados controlados de Krueger et al y de Jonge et al describen una reducción absoluta de la mortalidad del 8%^{24,25}. De Jonge et al describieron una reducción de la mortalidad (RR: 0,65; IC del 95%: 0,49-0,85; $p = 0,002$) y una reducción significativa de la estancia en la UCI (11,6 frente a 13,4 días; $p < 0,01$) y de la mortalidad intrahospitalaria (RR: 0,78; IC del 95%: 0,63-0,96; $p = 0,002$)²⁴.

Estos beneficios se han establecido en algunos grupos específicos^{24,25}. A pesar de ello, la DDS no se ha aceptado ampliamente^{26,27}, especialmente por el riesgo de presión selectiva de gérmenes multirresistentes y, de hecho, un aumento en las tasas de colonización e infección con *Enterococcus* sp. y *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina se ha descrito en algunos estudios²⁸⁻³⁰. Además, es conocido el daño colateral del uso prolongado de cefalosporinas de tercera generación, ya que conlleva un incremento de infecciones por *Clostridium difficile*³¹.

4. Tratamiento antibiótico intravenoso o inhalado como profilaxis habitual

La administración de antibióticos parenterales profilácticos periintubación endotraqueal para evitar la aparición de NAV ha tenido resultados controvertidos, con estudios que demuestran beneficio^{32,33}, no beneficio³⁴ o aumento en la incidencia de NAV por gérmenes multirresistentes^{35,36}. Sin embargo, los antibióticos profilácticos parenterales pueden tener alguna utilidad en

algunos subgrupos de pacientes clasificados como de alto riesgo (traumatismo craneoencefálico grave, cirugía cardiovascular, neurocirugía, etc.) y, generalmente, durante menos de 24 h, posteriores a la intubación, a la cirugía o al trauma³². Sin embargo, la evidencia no está validada, por lo que no es recomendable la integración de esta medida en la práctica clínica habitual.

Respecto a la aplicación nebulizada de antibióticos, como profilaxis de la NAV, tampoco existe aún consenso sobre su validez. El interés de la vía nebulizada radica en las elevadas concentraciones adquiridas en el sitio de acción (acción local) con una mínima distribución sistémica. Los beneficios de los antibióticos nebulizados en pacientes con fibrosis quística se han demostrado, pero su funcionalidad en la prevención y el tratamiento de la NAV es controvertida, con evidencia disponible aún en fase preliminar³⁷⁻³⁹. Sin embargo, es ciertamente un punto clave para futura investigación y los resultados de estudios realizados con aminoglucósidos parecen ser prometedores.

La instilación de suero salino isotónico antes de la aspiración de las secreciones es otra intervención que parece ser efectiva. El suero promueve la tos y la movilización de secreciones hacia la tráquea, donde pueden aspirarse más fácilmente. Un estudio aleatorizado comparó el efecto de la instilación endotraqueal de suero salino previa a la aspiración traqueal con la no intervención en un grupo de pacientes críticos oncológicos, y reportó una reducción significativa en la NAV (el 10,8 frente al 23,5%; $p < 0,05$), en el RR de la NAV (54%) y una tendencia a la disminución de la NAV tardía (el 5,4 frente al 6,8%; $p = 0,17$)⁴⁰. Futuros estudios con grupos más amplios de pacientes críticos son recomendables para validar su eficacia.

5. Profilaxis de úlceras por estrés

Los medicamentos que aumentan el pH intragástrico, como los antiácidos, los inhibidores de la bomba de protones y los antagonistas de los receptores H2, facilitan la colonización del tracto gastrointestinal superior por microorganismos, potencialmente patógenos, y se ha indicado que aumentan la incidencia de NAV^{41,42}. El sucralfato no disminuye la acidez gástrica y se utiliza en el tratamiento profiláctico de las úlceras por estrés⁴³, aunque un estudio multicéntrico con 1.200 pacientes en ventilación mecánica comparó ranitidina con sucralfato y describió un aumento significativo del riesgo de hemorragia clínicamente importante en el grupo tratado con

Tabla 3
Intervenciones del paquete preventivo del ventilador⁵⁴

- Profilaxis farmacológica de la úlcera de estrés
- Profilaxis de la trombosis venosa profunda
- Elevación de la cabecera de la cama
- Suspensión diaria de la infusión de sedación

sucralfato. De mencionar, no hubo diferencias en la NAV, la estancia en la UCI ni en la mortalidad⁴⁴. Con todo, existe controversia con respecto al tema, ya que el sucralfato también ha mostrado beneficio al disminuir la mortalidad y la tasa de NAV comparado con ranitidina⁴⁵.

6. Protocolo transfusional restrictivo

La transfusión de los glóbulos rojos se ha asociado a infecciones nosocomiales graves, incluida la NAV⁴⁶. Shorr et al hallaron la transfusión de los glóbulos rojos como factor de riesgo independiente para el desarrollo de NAV⁴⁷. Una de las explicaciones a este fenómeno es el aumento de la respuesta inflamatoria iniciada por los leucocitos incluidos en los productos transfundidos. Existe evidencia clínica para indicar una política transfusional restrictiva (hemoglobina ≤ 7 g/dl) en pacientes sin hemorragia activa ni enfermedad coronaria de base³³.

7. Control glucémico con insulino terapia intensiva

El control glucémico estricto mediante un protocolo de insulino terapia intensiva en pacientes posquirúrgicos críticos demostró una reducción significativa en la mortalidad (el 10,6 frente al 20,2%), una reducción de las bacteriemias (46%), una menor duración del tratamiento antibiótico, un menor tiempo de ventilación mecánica y una menor estancia en la UCI, aunque no una menor incidencia de NAV⁴⁸. Con todo, el reciente estudio multicéntrico NICE-SUGAR describió un aumento en la mortalidad en el grupo con control estricto de la glucemia con insulino terapia intensiva (OR: 1,14; IC del 95%: 1,02-1,28; $p = 0,04$). Respecto al número de días de ventilación mecánica, de estancia en la UCI y en el hospital, el estudio no halló diferencias significativas⁴⁹. Por esto, existe controversia actualmente referente a los beneficios y a los riesgos del control estricto de la glucemia.

8. Tratamiento antibiótico adecuado

La utilización prolongada e inapropiada de antibióticos ha demostrado ser un factor importante de riesgo para la

Tabla 4
Comparativa de las recomendaciones de las principales guías

Medidas farmacológicas	ETF, 2001 ⁵⁸	CDC, 2003 ⁶⁰	CCCS, 2004 ⁵⁹	ATS/IDSA, 2005 ³	Comentario y recomendación
1. Interrupción diaria de la infusión de sedación	Sin mención	Sin mención	Sin mención	Sí	Sí. Con el objetivo de evaluar la posibilidad de liberar al paciente del ventilador
2. Descontaminación oral	Sin mención	Sí	Sin mención	No resuelto	Sí. Con antisépticos orales (clorhexidina o yodopovidona)
3. Descontaminación selectiva del tracto digestivo	Se debe investigar	No resuelto	No resuelto	No	Controversial. Alto riesgo de presión selectiva de multirresistencia, pero disminuye la incidencia de NAV y la mortalidad.
4. Evitar el uso de antibióticos profilácticos habituales	No resuelto	No resuelto	Sin mención	Sí	Sí. Sólo útil en subgrupos de alto riesgo: trauma craneoencefálico grave, cirugía cardiovascular y neuroquirúrgica
5. Profilaxis de úlceras por estrés	Se debe investigar	No resuelto	No	Sí	Sí. Alto riesgo de hemorragia (ventilación mecánica > 48 h o coagulopatía); antagonistas de los receptores H2
6. Protocolo transfusional restrictivo	Sin mención	Sin mención	Sin mención	Sí	Sí. Sin hemorragia activa ni enfermedad coronaria de base, hemoglobina < 7 g/dl
7. Control glucémico con insulino terapia intensiva	Sin mención	Sin mención	Sin mención	Sí	Sí. En pacientes posquirúrgicos críticos. En pacientes médicos mantener < 150 mg/dl
8. Tratamiento antibiótico adecuado	Sin mención	Sin mención	Sin mención	Sin mención	Sí. De 7 a 8 días de tratamiento antibiótico para NAV sin bacteriemia y con evolución favorable

ATS/IDSA: American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America; CCCS: Canadian Critical Care Society; CDC: Centers for Disease Control and Prevention; ETF: European Task Force; NAV: neumonía asociada a la ventilación mecánica.

colonización y la infección por gérmenes multirresistentes e inadecuados desenlaces³⁵. Hay evidencia que avala disminuciones significativas en la mortalidad correlacionadas con la administración temprana de tratamiento antibiótico apropiado^{50,51}.

Respecto a la duración y al cese del tratamiento, guías recientes de varias sociedades médicas recomiendan la suspensión del tratamiento antibiótico empírico después de 48 a 72 h si los cultivos son negativos y si los signos de infección se han resuelto y el paciente evidencia mejoría clínica^{3,52}. Chastre et al indicaron que 7-8 días de tratamiento antibiótico son suficientes para el tratamiento de NAV sin bacteriemia. Con todo, es importante notar que los pacientes recibieron una media de 12,6 días de tratamiento en lugar de los 8 o 15 días descritos para cada grupo del estudio⁵³.

Protocolos preventivos

En el año 2002, el Instituto para el Mejoramiento de la Atención en Salud de EE. UU. (*Institute for Healthcare Improvement*) abrió un nuevo campo de análisis para la mejora de la atención en cuidados intensivos. Se recomendó a las UCI una serie de actuaciones que incluían la persecución de metas diarias y la aplicación de lo que se dio en llamar el "ventilator bundle" o paquete preventivo de la NAV⁵⁴ (tabla 3). Este estudio implicó la participación de 35 UCI y en los 2 primeros años se observó una reducción de la NAV del 44,5%⁵⁴. En los últimos años se han publicado varios estudios que evalúan la eficacia de protocolos o paquetes preventivos⁵⁵⁻⁵⁷.

La tabla 4 compara las sugerencias de esta revisión con las descritas por el grupo europeo European Task Force⁵⁸, la Canadian Society of Critical Care Medicine⁵⁹, la American Thoracic Society/ Infectious Diseases Society of America³ y el Center for Disease Control and Prevention⁶⁰.

Conclusiones

La prevención de la NAV es una prioridad en el cuidado de los enfermos críticos, ya que repercute no sólo en la morbimortalidad, sino también en el tiempo de estancia en el hospital y el uso de recursos sanitarios. La incorporación sistemática en la práctica clínica de las medidas preventivas testadas y validadas es esencial en el proceso de optimización del cuidado y la seguridad de los pacientes hospitalizados en las UCI, camino por recorrer hasta validar el paquete óptimo de medidas para la prevención de esta infección en las UCI, por lo que es recomendable la realización de futuros estudios sobre el tema.

Conflicto de intereses

El Dr. Marcos I Restrepo sirve como conferencista para Ortho-McNeil-Janssen, Johnson & Johnson, Pfizer, BARD, Inc. y Covidien. También sirve al comité de asesoría de Ortho-McNeil-Janssen, Johnson & Johnson.

El Dr. Jordi Rello sirve como conferencista para Astra-Zeneca, Wyeth, ABLE, Kimberley-Clark, Novartis, Pfizer y Bayer. También sirve al comité de asesoría de Basilea, Merck & Co., Pfizer Pharmaceuticals, Wyeth, Aerst Pharmaceuticals, Astra-Zeneca, Johnson & Johnson, Novartis, Arpida, Bristol-Myers, Ipsat, Intercell.

Marta Ulldemolins no tiene ningún conflicto de intereses para declarar.

Financiación

Financiado en parte por el Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Respiratorias, Agència de Gestió d'Ajuts Universitaris i de Recerca (AGAUR) SGR 05/520 y FIS 07/90960.

El Dr. Restrepo está financiado por una beca de la University of Texas Health Science Center at San Antonio (UTHSCSA) y el National Institute of Health (NIH), a través del mecanismo del Clinical and Translational Research Awards (CTSA) (KL2 RR025766).

Agradecimientos

Los autores desean agradecer la colaboración de Luis Aurelio Díaz en la elaboración de este manuscrito.

Bibliografía

- Heyland DK, Cook DJ, Marshall J, Heule M, Guslits B, Lang J, et al., Canadian Critical Care Trials Group. The clinical utility of invasive diagnostic techniques in the setting of ventilator-associated pneumonia. *Chest*. 1999;115:1076-84.
- Rello J, Ollendorf DA, Oster G, Vera-Llonch M, Bellm L, Redman R, et al. Epidemiology and outcomes of ventilator-associated pneumonia in a large US database. *Chest*. 2002;122:2115-21.
- Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:388-416.
- Chastre J, Fagon JY. Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165:867-903.
- Fagon JY, Chastre J, Hance AJ, Montravers P, Novara A, Gibert C. Nosocomial pneumonia in ventilated patients: A cohort study evaluating attributable mortality and hospital stay. *Am J Med*. 1993;94:281-8.
- Coffin SE, Klompas M, Classen D, Arias KM, Podgorny K, Anderson DJ, et al. Strategies to prevent ventilator-associated pneumonia in acute care hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008;29:S31-40.
- Chamorro C, De Latorre FJ, Montero A, Sánchez-Izquierdo JA, Jareño A, Moreno JA, et al. Comparative study of propofol versus midazolam in the sedation of critically ill patients: Results of a prospective, randomized, multicenter trial. *Crit Care Med*. 1996;24:932-9.
- Kollef MH, Shapiro SD, Boyd V, Silver P, Von Harz B, Trovillion E, et al. A randomized clinical trial comparing an extended-use hygroscopic condenser humidifier with heated-water humidification in mechanically ventilated patients. *Chest*. 1998;113:759-67.
- Mandelli M, Tognoni G, Garattini S. Clinical pharmacokinetics of diazepam. *Clin Pharmacokinet*. 1978;3:72-91.
- Estébanez-Montiel MB, Alonso-Fernández MA, Sandiumenge A, Jiménez-Martín MJ. Sedación prolongada en la Unidad de Cuidados Intensivos. *Med Intensiva*. 2008;32:19-30.
- Byatt CM, Lewis LD, Dawling S, Cochrane GM. Accumulation of midazolam after repeated dosage in patients receiving mechanical ventilation in an intensive care unit. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1984;289:799-800.
- Gehlbach BK, Kress JP. Sedation in the intensive care unit. *Curr Opin Crit Care*. 2002;8:290-8.
- Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, Hall JB. Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med*. 2000;342:1471-7.
- Breen D, Karabinis A, Malbrain M, Morais R, Albrecht S, Jarnvig IL, et al. Decreased duration of mechanical ventilation when comparing analgesia-based sedation using remifentanyl with standard hypnotic-based sedation for up to 10 days in intensive care unit patients: A randomised trial [ISRCTN47583497]. *Crit Care*. 2005;9:200-10.
- Riker RR, Shehabi Y, Bokesch PM, Ceraso D, Wisemandle W, Koura F, et al. Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: A randomized trial. *JAMA*. 2009;301:489-99.
- Bonten MJ, Kollef MH, Hall JB. Risk factors for ventilator-associated pneumonia: From epidemiology to patient management. *Clin Infect Dis*. 2004;38:1141-9.
- Koeman M, Van der Ven AJ, Hak E, Joore HC, Kaasjager K, De Smet AG, et al. Oral decontamination with chlorhexidine reduces the incidence of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173:1348-55.
- Chan EY, Ruest A, Meade MO, Cook DJ. Oral decontamination for prevention of pneumonia in mechanically ventilated adults: Systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2007;334:889.
- Tantipong H, Morkhachonpong C, Jaiyindee S, Thamlikitkul V. Randomized controlled trial and meta-analysis of oral decontamination with 2% chlorhexidine solution for the prevention of ventilator-associated pneumonia. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008;29:131-6.
- Van der Waaij D. Colonization resistance of the digestive tract: Clinical consequences and implications. *J Antimicrob Chemother*. 1982;10:263-70.
- Bonten MJ. Selective digestive tract decontamination—will it prevent infection with multidrug-resistant gram-negative pathogens but still be applicable in institutions where methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant enterococci are endemic? *Clin Infect Dis*. 2006;43:S70-4.
- Bonten MJ, Krueger WA. Selective decontamination of the digestive tract: Cumulating evidence, at last? *Semin Respir Crit Care Med*. 2006;27:18-22.
- Liberati A, D'Amico R, Pifferi S, Torri V, Brazzi L. Antibiotic prophylaxis to reduce respiratory tract infections and mortality in adults receiving intensive care. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;1:CD000022.

24. De Jonge E, Schultz MJ, Spanjaard L, Bossuyt PM, Vroom MB, Dankert J, et al. Effects of selective decontamination of digestive tract on mortality and acquisition of resistant bacteria in intensive care: A randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;362:1011–6.
25. Krueger WA, Lenhart FP, Neeser G, Ruckdeschel G, Schreckhase H, Eissner HJ, et al. Influence of combined intravenous and topical antibiotic prophylaxis on the incidence of infections, organ dysfunctions, and mortality in critically ill surgical patients: A prospective, stratified, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:1029–37.
26. Kollef MH. Prevention of hospital-associated pneumonia and ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med*. 2004;32:1396–405.
27. Vincent JL. Evidence-based medicine in the ICU: Important advances and limitations. *Chest*. 2004;126:592–600.
28. Bonten MJ, Van Tiel FH, Van der Geest S, Stobberingh EE, Gaillard CA. Enterococcus faecalis pneumonia complicating topical antimicrobial prophylaxis. *N Engl J Med*. 1993;328:209–10.
29. Verwaest C, Verhaegen J, Ferdinand P, Schetz M, Van den Berghe G, Verbist L, et al. Randomized, controlled trial of selective digestive decontamination in 600 mechanically ventilated patients in a multidisciplinary intensive care unit. *Crit Care Med*. 1997;25:63–71.
30. Wiener J, Itokazu G, Nathan C, Kabins SA, Weinstein RA. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of selective digestive decontamination in a medical-surgical intensive care unit. *Clin Infect Dis*. 1995;20:861–7.
31. Gravel D, Miller M, Simor A, Taylor G, Gardam M, McGeer A, et al. Health care-associated Clostridium difficile infection in adults admitted to acute care hospitals in Canada: A Canadian Nosocomial Infection Surveillance Program Study. *Clin Infect Dis*. 2009;48:568–76.
32. Sirvent JM, Torres A, El-Ebiary M, Castro P, De Batlle J, Bonet A. Protective effect of intravenously administered cefuroxime against nosocomial pneumonia in patients with structural coma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;155:1729–34.
33. Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G, et al., Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. *N Engl J Med*. 1999;340:409–17.
34. Mandelli M, Mosconi P, Langer M, Cigada M, Intensive Care Unit Group of Infection Control. Prevention of pneumonia in an intensive care unit: A randomized multicenter clinical trial. *Crit Care Med*. 1989;17:501–5.
35. Trouillet JL, Chastre J, Vuagnat A, Joly-Guillou ML, Combaux D, Dombret MC, et al. Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug-resistant bacteria. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157:531–9.
36. Ewig S, Torres A, El-Ebiary M, Fabregas N, Hernández C, González J, et al. Bacterial colonization patterns in mechanically ventilated patients with traumatic and medical head injury. Incidence, risk factors, and association with ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159:188–98.
37. Claridge JA, Edwards NM, Swanson J, Fabian TC, Weinberg JA, Wood C, et al. Aerosolized ceftazidime prophylaxis against ventilator-associated pneumonia in high-risk trauma patients: Results of a double-blind randomized study. *Surg Infect (Larchmt)*. 2007;8:83–90.
38. Michalopoulos A, Kasiakou SK, Mastora Z, Rellos K, Kapaskelis AM, Falagas ME. Aerosolized colistin for the treatment of nosocomial pneumonia due to multi-drug-resistant Gram-negative bacteria in patients without cystic fibrosis. *Crit Care*. 2005;9:53–9.
39. Palmer LB, Smaldone GC, Chen JJ, Baram D, Duan T, Monteforte M, et al. Aerosolized antibiotics and ventilator-associated tracheobronchitis in the intensive care unit. *Crit Care Med*. 2008;36:2008–13.
40. Caruso P, Denari S, Ruiz SA, Demarzo SE, Deheinzelin D. Saline instillation before tracheal suctioning decreases the incidence of ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med*. 2009;37:32–8.
41. Bonten MJ, Gaillard CA, Van der Geest S, Van Tiel FH, Beysens AJ, Smeets HG, et al. The role of intragastric acidity and stress ulcer prophylaxis on colonization and infection in mechanically ventilated ICU patients. A stratified, randomized, double-blind study of sucralfate versus antacids. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152:1825–34.
42. Bonten MJ, Bergmans DC, Ambergen AW, De Leeuw PW, Van der Geest S, Stobberingh EE, et al. Risk factors for pneumonia, and colonization of respiratory tract and stomach in mechanically ventilated ICU patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154:1339–46.
43. Ben-Menachem T, Fogel R, Patel RV, Touchette M, Zarowitz BJ, Hadzizahic N, et al. Prophylaxis for stress-related gastric hemorrhage in the medical intensive care unit. A randomized, controlled, single-blind study. *Ann Intern Med*. 1994;121:568–75.
44. Cook D, De Jonghe B, Brochard L, Brun-Buisson C. Influence of airway management on ventilator-associated pneumonia: Evidence from randomized trials. *JAMA*. 1998;279:781–7.
45. Collard HR, Saint S, Matthay MA. Prevention of ventilator-associated pneumonia: An evidence-based systematic review. *Ann Intern Med*. 2003;138:494–501.
46. Leal-Noval SR, Márquez-Vacaro JA, García-Curiel A, Camacho-Larana P, Rincón-Ferrari MD, Ordóñez-Fernández A, et al. Nosocomial pneumonia in patients undergoing heart surgery. *Crit Care Med*. 2000;28:935–40.
47. Shorr AF, Duh MS, Kelly KM, Kollef MH. Red blood cell transfusion and ventilator-associated pneumonia: A potential link? *Crit Care Med*. 2004;32:666–74.
48. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med*. 2001;345:1359–67.
49. Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, Dhingra V, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2009;360:1283–97.
50. Garnacho-Montero J, García-Garmendia JL, Barrero-Almodóvar A, Jiménez-Jiménez FJ, Pérez-Paredes C, Ortiz-Leyba C. Impact of adequate empirical antibiotic therapy on the outcome of patients admitted to the intensive care unit with sepsis. *Crit Care Med*. 2003;31:2742–51.
51. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med*. 2006;34:1589–96.
52. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, et al. Surviving sepsis campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med*. 2004;32:858–73.
53. Chastre J, Wolff M, Fagon JY, Chevret S, Thomas F, Wermert D, et al. Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: A randomized trial. *JAMA*. 2003;290:2588–98.
54. Resar R, Pronovost P, Haraden C, Simmonds T, Rainey T, Nolan T. Using a bundle approach to improve ventilator care processes and reduce ventilator-associated pneumonia. *Jt Comm J Qual Patient Saf*. 2005;31:243–8.
55. Baxter AD, Allan J, Bedard J, Malone-Tucker S, Slivar S, Langill M, et al. Adherence to simple and effective measures reduces the incidence of ventilator-associated pneumonia. *Can J Anaesth*. 2005;52:535–41.
56. Berriel-Cass D, Adkins FW, Jones P, Fakhri MG. Eliminating nosocomial infections at ascension health. *Jt Comm J Qual Patient Saf*. 2006;32:612–20.
57. Cocanour CS, Peninger M, Domonoske BD, Li T, Wright B, Valdivia A, et al. Decreasing ventilator-associated pneumonia in a trauma ICU. *J Trauma*. 2006;61:122–9.
58. Torres A, Carlet J. Ventilator-associated pneumonia. European Task Force on ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J*. 2001;17:1034–45.
59. 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.
60. Tablan OC, Anderson LJ, Besser R, Bridges C, Hajjeh R. Guidelines for preventing health-care-associated pneumonia, 2003: Recommendations of CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. *MMWR Recomm Rep*. 2004;53:1–36.