

# UNIVERSIDAD PRIVADA NORBERT WIENER FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD PROGRAMA DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN ENFERMERÍA ESPECIALIDAD: ENFERMERIA EN CUIDADOS INTENSIVOS

# HIGIENE ORAL EFICAZ PARA LA PREVENCIÓN DE NEUMONÍA EN PACIENTES CON VENTILACIÓN MECÁNICA

# TRABAJO ACADÉMICO PARA OPTAR EL TÍTULO DE ENFERMERÍA ESPECIALISTA ENFERMERIA EN CUIDADOS INTENSIVOS

#### Presentado por:

AUTORES: CARBAJAL QUISPE, JOHANA MERCEDES
RUBIO AGUILAR, VIANEY

ASESOR: MG. PRETELL AGUILAR, ROSA

2017

# **DEDICATORIA:**

A nuestros padres por brindarnos el apoyo incondicional cada día.

#### **AGRADECIMIENTO:**

Un especial agradecimiento a nuestra colega y amiga, Lic. Lita Masgo, quien por medio de sus consejos y enseñanzas nos permitió forjarnos como buenos especialistas intensivistas.

Asesor: Mg. ROSA PRETELL AGUILAR

# JURADO:

Presidente : Mg. Jeannette Ávila Vargas Machuca

Secretario : Mg. Alejandro Borda Izquierdo

Vocal : Mg. Violeta Aida Zavaleta Gutiérrez

# **INDICE**

Carátula	i
Hoja en blanco	ii
Dedicatoria	iii
Agradecimiento	iv
Asesor	V
Jurado	vi
Índice	vii
Índice de tablas	ix
RESUMEN	x
ABSTRACT	xi
CAPÍTULO I: INTRODUCCION	1
1.1. Planteamiento del problema.	1
1.2. Formulación de la pregunta	4
1.3. Objetivo.	5
CAPÍTULO II: MATERIALES Y METODOS	6
2.1. Diseño de estudio: Revisión sistemática	6
2.2. Población y muestra.	6
2.3. Procedimiento de recolección de datos	6
2.4. Técnica de Análisis.	7
2.5. Aspectos Éticos.	7

CAPÍTULO III: RESULTADOS	8
3.1. Tablas	8
3.2 Tabla de Resumen	18
CAPITULO IV: DISCUSION	21
CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	24
4.1. Conclusiones.	24
4.2 Recomendaciones	24
REFERENCIA BIBLIOGRAFICAS	25

# **INDICE DE TABLAS**

Tabla 1:	Evidencias sobre la eficacia de los cuidados orales en la	8
	prevención de neumonías en pacientes con ventilación	
	mecánica.	
	Resumen de las evidencias sobre la eficacia de los cuidados	
Tabla 2:	orales en la prevención e neumonías en pacientes con	18
	ventilación mecánica.	

#### **RESUMEN**

Objetivo: Analizar y Sistematizar las evidencias sobre la eficacia de cuidados orales para la prevención de neumonía en pacientes con ventilación mecánica. Materiales y Métodos: Es una Revisión Sistemática de evidencias sobre la efectividad de cuidados orales para la prevención de neumonía en pacientes con ventilación mecánica, de todos los artículos que se encontraron, se incluyeron los más importantes según nivel y calidad de evidencia y se excluyeron los menos relevantes, siendo la base de datos Scielo, Medplus, PubMed, BVS. Resultados: En la selección definitiva se eligieron 10 artículos de distintos países, siendo un 50% (5) de Revisiones Sistemáticas, otro 20 % (2) corresponde a Estudios de Cohorte, un 20% (2) a Ensayos Controlados Aleatorios, y un 10 % (1) es Meta – análisis. El 70% (n=7/10) de los artículos analizados afirman que los cuidados orales solo con soluciones orales o enjuagues bucales, específicamente Clorhexidina, son efectivos para la prevención de neumonías en pacientes con ventilación mecánica. El 30% (n=3/10), indican que los cuidados orales son efectivos no solo con enjuagues bucales con Clorhexidina si no también adherir a ellos otras estrategias y soluciones para la prevención de la neumonía por ventilación mecánica. Conclusión: Los estudios revisados son concluyentes en que los cuidados orales en pacientes de UCI que se encuentran conectados a un Ventilador Mecánico, son efectivos para la prevención de la Neumonía junto con el uso de antisépticos orales tales como la clorhexidina al 2% y deben estar incluidos en el cuidado general del paciente con ventilación mecánica desde su ingreso para evitar la colonización de bacterias causantes de neumonías.

**PALABRAS CLAVE:** "Eficacia", "higiene bucal", "Paciente", "Prevención, Neumonía en ventilación mecánica".

#### **ABSTRACT**

Objective: To analyze and systematize the evidence on the efficacy of oral care for the prevention of pneumonia in patients with mechanical ventilation. Materials and Methods: It is a systematic review of evidence on the effectiveness of oral care for the prevention of pneumonia in patients with mechanical ventilation, of all the articles that were found, the most important were included according to the level and quality of evidence and the less relevant, being the database Scielo, Medplus, PubMed, VHL. Results: In the definitive selection, 10 articles from different countries were chosen, being 50% (5) of Systematic Reviews, another 20% (2) corresponds to Cohort Studies, 20% (2) to Randomized Controlled Tests, and a 10% (1) is Meta-analysis. 70% (n = 7/10) of the analyzed articles affirm that oral care only with oral solutions or mouth rinses, specifically Chlorhexidine, are effective for the prevention of pneumonias in patients with mechanical ventilation. 30% (n = 3/10), indicate that oral care is effective not only with mouth rinses with Chlorhexidine but also to adhere to other strategies and solutions for the prevention of pneumonia due to mechanical ventilation. **Conclusion:** The studies reviewed are conclusive in that oral care in ICU patients who are connected to a mechanical ventilator, are effective for the prevention of pneumonia along with the use of oral antiseptics such as chlorhexidine 2% and should be included in the general care of the patient with mechanical ventilation since their admission to avoid the colonization of bacteria causing pneumonias.

**KEYWORDS:** "Efficacy", "oral hygiene", "Patient", "Prevention, Pneumonia in mechanical ventilation".

# **CAPÍTULO I: INTRODUCCION**

#### 1.1 . Planteamiento del problema

Una parte importante de los pacientes en la UCI tienen alterada la necesidad de respiración y precisan una ayuda temporal con algún tipo de terapia y/o soporte. Un alto porcentaje de ellos requieren ventilación mecánica invasiva (VMI) en algún momento de su estancia. Sin embargo, este procedimiento no está exento de riesgos, a destacar el barotrauma, la atrofia muscular diafragmática, la irritación de la mucosa traqueal, las consecuencias hemodinámicas (edema periférico y disminución del gasto cardiaco), y una de las complicaciones más peligrosas de la VMI, la neumonía asociada a ventilador mecánico (1).

El deterioro de los mecanismos de defensas del paciente y la colonización por microorganismos patógenos de la orofaringe, predisponen al paciente críticamente enfermo al desarrollo de la neumonía asociada a ventilador mecánico. Los microorganismos llegan al epitelio de vías respiratorias bajas, se adhieren a la mucosa y causan infección, a través de los siguientes mecanismos: aspiración de secreciones colonizadas procedentes de la orofaringe y de allí al aparato respiratorio, extensión de una infección por contigüidad, acarreo por vía hematógena de microorganismos de otro sitio al pulmón y a través de la inhalación de aire contaminado o aerosoles médicos (2).

La vía aérea inferior es una zona habitualmente estéril en personas sanas, la excepción se limita a pacientes con enfermedades crónicas pulmonares. En los pacientes bajo ventilación mecánica, la intubación endotraqueal, en cambio, rompe el aislamiento de la vía aérea inferior. El neumotaponamiento del tubo endotraqueal es un sistema diseñado para aislar la vía aérea, evitando pérdidas aéreas y la entrada de material a los pulmones, pero no es completamente estanco. Por encima del neumotaponamiento se van acumulando secreciones que, provenientes de la cavidad oral, están contaminadas por los patógenos que colonizan la orofaringe. Estas secreciones contaminadas pasan alrededor del neumotaponamiento y alcanzan la vía aérea inferior. Esta cantidad o inóculo será escaso si existen pocas secreciones acumuladas, pero si la integridad del sistema está alterada, el inóculo que pueda llegar al parénquima pulmonar será mayor. Cuando este inóculo supera la capacidad de defensa del huésped, se produce la reacción inflamatoria cuya expresión histológica es la aparición de infiltrado agudo con leucocitos polimorfonucleares. Externamente, apreciaremos la existencia de secreciones respiratorias, que son aspiradas con sondas de aspiración por dentro del tubo endotraqueal (3).

Las infecciones intrahospitalarias (IIH) o también llamadas infecciones asociadas a la atención de salud (IAAS); son infecciones adquiridas durante la estancia en un hospital y que no estaban presentes ni en período de incubación al momento del ingreso del paciente. Estos eventos son un problema de salud pública importante debido a la frecuencia con que se producen, la morbilidad y mortalidad que provocan, y la carga que imponen a los pacientes, al personal sanitario y a los sistemas de salud (4).

La infección nosocomial, como se ha podido demostrar en los estudios de vigilancia, son más frecuentes y más graves en las UCI, teniendo como consecuencia un aumento de morbilidad, mortalidad y coste sanitario debido principalmente de la prolongación de la estancia hospitalaria (5).

La neumonía asociada a la ventilación mecánica (NAV) es una neumonía que se desarrolla en el paciente después de 48 h de inicio de la ventilación mecánica, ya sea a través de un tubo endotraqueal o cánula de traqueotomía. El desarrollo de la NAV conlleva un aumento de la estancia del paciente en la unidad de cuidados intensivos (UCI) y supone un aumento de la morbimortalidad y de los costes asociados (6).

La gran mayoría de los esfuerzos en IIH se encuentran en unidades de paciente crítico, puesto que estos pacientes se encuentran totalmente dependientes de cuidados y vulnerables adquirir IIH como la NAVM.

Los microbios que se encuentran al nivel oral, con bajo nivel de patogenicidad tenemos a Streptococcus mutans, Streptococcus sangis, Actinomyces viscosus y bacteroides gingivalis colonizan dientes, y Streptococcus salivarius coloniza el dorso de la lengua, el Satreptococcus mitis se encuentra en la superficie bucal como dental. Si el paciente intubado no recibe higiene bucal eficaz y completa, la placa gingival y los depósitos de bacterias, aparecen antes de las 72 horas, sobreviene gingivitis, inflamación e infección de encías, cambio de flora por Streptococcus y Actinomyces Spp a bacilos aerobicos gramnegativos. En pacientes hospitalizados, en cuidados intensivos, en decúbito, intubados, con quemaduras, diarrea, fiebre, fármacos anticolinérgicos y diuréticos hay una reducción del flujo salival y xerostomía, mucositis que puede producir colonización de orofaringe con patógenos respiratorios y avanzar a NAVM (7).

Dado que la cavidad oral de estos pacientes se encuentra colonizada con bacterias potencialmente patógenas que al migrar al tracto respiratorio bajo pueden producir neumonía, surge la duda si la descontaminación oral con uso de antiséptico en estos pacientes es beneficiosa con respecto a la prevención de la NAVM (8).

El mantenimiento de la limpieza de los dientes y la boca, la prevención de la acumulación de placa en los dientes, o de secreciones en la boca puede ayudar a reducir el riesgo de desarrollar neumonía asociada al respirador (NAR). La higiene bucodental, mediante el uso de enjuague bucal, gel, cepillo de dientes, o una combinación de los anteriores, junto con la aspiración de las secreciones, puede reducir el riesgo de NAR en dichos pacientes (9).

El enfermero especializado en cuidados intensivos proporciona cuidados a pacientes con situación clínica crítica que presentan un desequilibrio severo de uno o más sistemas fisiológicos principales, con compromiso vital real o potencial, utilizando una metodología basada en los avances producidos en el área de los cuidados de la salud, la ética y la evidencia científica. Enfermería debe estar en la capacidad de diseñar planes y estrategias de cuidado que le permitan al paciente disminuir o prevenir el impacto negativo que la inmovilidad genera en los individuos (10).

Por esta razón, los cuidados orales que previenen las NAVM deben ser sujeto de estudio debido que al hacerlo disminuye la morbimortalidad en el paciente asociada, así como los costos que generan la larga estadía en una unidad critica, a su vez también el ausentismo de cada paciente dentro de su ambiente familiar, laboral, etc., engloba una serie de aspectos que en donde los beneficiarios resultan ser el paciente, su familia y hasta el mismo personal de salud.

#### 1.2 . Formulación de la pregunta

La pregunta clínica formulada para la revisión sistemática se desarrolló bajo la metodología PICO y fue la siguiente:

P=Paciente/	I = Intervención	C = Intervención	O = Outcome
Problema		de comparación	Resultados
Pacientes con ventilación mecánica	Cuidados orales	No corresponde.	Efectividad en la Prevención de neumonías

¿Los cuidados orales son efectivos en la prevención de neumonía en pacientes con ventilación mecánica?

# 1.3. Objetivo

Analizar y sistematizar las evidencias sobre la eficacia de cuidados orales para la prevención de neumonía en pacientes con ventilación mecánica.

**CAPITULO II: MATERIALES Y MÉTODOS** 

2.1. Tipo y diseño

Las Revisiones Sistemáticas son un diseño de investigación observacional y retrospectivo, que sintetiza los resultados de múltiples investigaciones primarias. Son parte esencial de la Enfermería Basada en la Evidencia por su rigurosa metodología, identificando los estudios relevantes para responder

preguntas específicas de la práctica clínica.

2.2. Población y muestra

La población está constituida por la revisión bibliográfica de 10 artículos científicos publicados e indizados en las bases de datos científicos, con una antigüedad no mayor de cinco años y que responden a artículos publicados

en idioma español.

2.3. Procedimiento de recolección de datos

La recolección de datos se realizó a través de la revisión bibliográfica de artículos de investigación tanto nacionales como internacionales, que

tuvieron como tema principal la efectividad de cuidados orales para la

6

prevención de neumonía en pacientes con ventilación mecánica, de todos los artículos que se encontraron, se incluyeron los más importantes según nivel y calidad de evidencia y se excluyeron los menos relevantes.

Se estableció la búsqueda siempre y cuando se tuvo acceso al texto completo del artículo científico.

El algoritmo utilizado para la búsqueda:

Oral higiene AND pneumonia

Cuidados oral AND neumonía

Cuidado oral AND neumonía AND ventilación mecánica

Oral hygiene AND pneumonia AND ventilator - associated

Bases de Datos:

Scielo, Medplus, pubmed, BVS y Epistemonikos.

#### 2.4. Técnica de análisis

El análisis de la revisión sistemática está conformado por la elaboración (tabla Nº1) con los datos principales de cada uno de los artículos seleccionados, evaluando cada uno de los artículos para una comparación de los puntos o características en las cuales concuerda y los puntos en los que existe discrepancia entre los artículos nacionales e internacionales, así como una evaluación crítica e intensiva de cada artículo de acuerdo los criterios técnicos establecidos y a partir de ello establecer la calidad de la evidencia y la fuerza de recomendación para cada artículo. (Tabla Nº2)

#### 2.5. Aspectos éticos

La evaluación critica de los artículos científicos revisados, está de acuerdo a las normas técnicas de la bioética en la investigación, verificando que cada uno de ellos haya dado cumplimiento a los principios éticos en su ejecución.

# **CAPÍTULO III: RESULTADOS**

**3.1. Tabla 1**: Estudios revisados sobre la eficacia de los cuidados orales en la prevención de neumonías en pacientes con ventilación mecánica.

#### **DATOS DE LA PUBLICACIÓN**

1. Autor	r	Año	Nombre de la Investigación	Revista donde se ubica la Publicación	Volumen y Número
Hutsaya Chantana Songyod J; e	T; M; t al.	2008	Randomized Controlled Trial and Meta-analysis of Oral Decontamination with 2% Chlorhexidine Solution for the Prevention of Ventilator-Associated Pneumonia (11).	Cambridge Core Infection Control & Hospital Epidemiology. https://www.cambridge.org/core/journals/infection- control-and-hospital-epidemiology/article/randomized- controlled-trial-and-meta-analysis-of-oral- decontamination-with-2-chlorhexidine-solution-for-the- prevention-of-ventilator-associated- pneumonia/91DF1641FF7F460B25BD00BAC20264E7	29(2), pp. 131–136.
				Tailandia	

Diseño de	Población y	Aspectos	Resultados	Conclusiones
investigación	Muestra	Éticos	principales	
Meta- análisis	Pacientes adultos que recibieron ventilación mecánica y que fueron hospitalizados en UCI en un Hospital de Tercer nivel en Bangkok, Tailandia. Muestra: 207pacientes	Aprobación de la institución de salud y consentimiento informado firmado de familiares de los pacientes.	Las características de los pacientes en el grupo de clorhexidina (n = 102) y el grupo de solución salina normal (n = 105) no fueron significativamente diferentes. La incidencia de VAP en el grupo de clorhexidina fue 4,9% (5 de 102), y la incidencia en el grupo de solución salina normal fue de 11,4% (12 de 105) (P = 0,08). La tasa de NAV en el grupo de clorhexidina fue de 7 episodios por 1.000 días de respirador, y la tasa en el grupo de solución salina normal fue de 21 episodios por 1.000 días de respirador (P = .04).	Descontaminación oral con una solución de clorhexidina al 2% es un método efectivo y seguro para la prevención de la neumonía adquiridas por ventilación en pacientes que reciben ventilación mecánica.

Año	Nombre de la Investigación	Revista donde se ubica l	a Volumen y Número
		Publicación	
		Revista electrónio	ca:
0044	Efectividad de los cuidados orales en la	Enfermería Clínica	
2011	prevención de la neumonía asociada a		
	ventilación mecánica. Revisión sistemática y	http://www.sciencedirect	.c
	meta-análisis de ensayos clínicos aleatórios	om/science/article/pii/S1	13 Vol. 21. Pp 308 - 319.
	(12).	0862111001926#aep-	
		•	
		abstract-sec-ido	
		<b>F ~</b> -	
		Espana	
	2011	Efectividad de los cuidados orales en la prevención de la neumonía asociada a ventilación mecánica. Revisión sistemática y meta-análisis de ensayos clínicos aleatórios	Publicación  Revista electrónico  Efectividad de los cuidados orales en la Enfermería Clínica  prevención de la neumonía asociada a  ventilación mecánica. Revisión sistemática y http://www.sciencedirect  meta-análisis de ensayos clínicos aleatórios om/science/article/pii/S1

Diseño de investigación	Población Muestra	•	Aspectos Éticos	Resultados principales	Conclusiones
Revisión Sistemática	Población: artículos. Muestra : 14	858	No aplica.	Se ha determinado resultados estadísticamente significativos a favor de la clorhexidina como factor protector frente a NAVM RR = 0,7065; IC 95% [0,5568-0,8963] .La aplicación de clorhexidina 0,12% dos veces al día RR = 0,69; IC 95% [0,53-0,91] y clorhexidina 2% cuatro veces al día RR = 0,53, IC 95% [0,31-0,90] aportan resultados estadísticamente significativos. Clorhexidina 0,12% y 0,2% tres veces al día y cepillado de dientes no aportan resultados estadísticamente significativos.	La inclusión de la clorhexidina en los cuidados orales es un factor protector frente a las neumonías adquiridas por ventilación mecánica. El cepiillado de dientes no previene la NAVM, serian necessários más estúdios.

3. Autor	•	Año	Nombre de la Investigación	Revista donde se ubica la Publicación	Volumen y Número
Snyders Khondowe Campana J.	O; O;	2011	Oral chlorhexidine in the prevention of ventilator associated pneumonia in critically ill adults in the ICU: A systematic review (13).	Sur African Journal of Critical Care  http://www.sajcc.org.za/index.php/SAJ CC/article/view/123/127	Vol. 27, No 2
				Arabia Saudita	

Diseño de investigación	Población y Muestra	Aspectos Éticos	Resultados principales	Conclusiones
Revisión Sistemática	La muestra constaba de ocho ensayos controlados aleatorios	No aplica	criterios de inclusión para esta revisión. Había una posibilidad de 36% más alto de la Neumonía asociada al ventilador (VAP) en el grupo de control en	El tratamiento con clorhexidina redujo el riesgo de la neumonía asociada a ventilación mecánica. El uso de clorhexidina al 2% puede ser más eficaz en la reducción de la incidencia de la neumonía asociada a ventilación mecánica. No hubo evidencia de un efecto de la clorhexidina sobre la mortalidad.

4. Autor	Año	Nombre de la Investigación	Revista donde se ubica la Publicación	Volumen y Número
Carvajal C; Pobob A Díazb E; Lisboab T .lauradób ; Rellob J	2010	Oral hygiene with chlorhexidine on the prevention of ventilator-associated pneumonia in intubated patients: A systematic review of randomized clinical trials (14).	Revista Electronica:  Medicina Clinica  http://www.elsevier.es/es- revista-medicina-clinica-2- articulo-higiene-oral-con- clorhexidina-prevencion- S0025775310005816?redire ctNew=true	Vol. 135. Núm. 11.
			ctNew=	

Diseño de	Población y	Aspectos	Resultados	Conclusiones
investigación	Muestra	Éticos	principales	
Revisión Sistemática	Total: 120 artículos. Muestra : 10 artículos	No aplica	estudios que cumplían los criterios de inclusión. Se apreció una falta de	combinación con otras estrategias de prevención de neumonías asociados a ventilador mecánico debe estar incluida en el cuidado general del paciente de

	5.	Autor	•	Año	Nombre de la Investigación	Revista donde se ubica la	Volumen y Número
						Publicación	
Hua Worth Furne Li C.	ingto	Xie n Zhanç	,	2016	Oral hygiene care for critically ill patients to prevent ventilator-associated pneumonia (15).	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub med/27778318 Tailandia	Número 10. Art. No.: CD008367. DOI: 10.1002 / 14651858.CD00836 7.pub3.

Diseño de	Población y	Aspectos	Resultados	
investigación	Muestra	Éticos	principales	Conclusiones
Revisión Sistemática	La muestra constaba de 38 ensayos controlados aleatorios (ECA)	No aplica	18 ECA muestra que enjuague bucal CHX o gel, como parte del cuidado de la higiene oral (COH), reduce el riesgo de neumonía asociada al ventilador (VAP) en comparación con la atención habitual de 25% a aproximadamente 19% (RR 0,74, 95% los intervalos de confianza (IC) del 0,61 a 0,89, P = 0,002, I 2 = 31%). lo que indica que por cada 17 pacientes ventilados en cuidados intensivos que reciben COH incluyendo clorhexidina, un resultado de VAP sería impedido.	El cuidado de la higiene oral incluyendo enjuague bucal de clorhexidina o gel reduce el riesgo de desarrollar neumonía asociada al ventilador en pacientes críticamente enfermos.

6. Autor	Año	Nombre de la Investigación	Revista donde se ubica la Publicación	Volumen y Número
Delpiano L.	2012	Prevención de neumonía asociada a ventilación mecánica con antisépticos orales (16).	Revista Chilena de Infectologia <a href="http://www.scielo.cl/scielo.php?script">http://www.scielo.cl/scielo.php?script</a> <a href="mailto:scielo.php?script">=sci_arttext&amp;pid=S0716-</a> <a href="mailto:10182012000200021&amp;lng=es.">10182012000200021&amp;lng=es.</a>	Vol. 29 (2): 235- 235
			Chile	

Diseño de investigación	Población y Muestra	Aspectos Éticos	Resultados principales	Conclusiones
Revisión Sistemática	14 ensayos clínicos controlados, aleatorios, que incluyeron 2.481 pacientes	No aplica	Se demostró que el uso de antisépticos como práctica de prevención resultó en una significativa reducción del riesgo de NAVM (RR 0,67; IC 95% 0,5-0,88; p = 0,004), siendo más efectiva la aplicación de clorhexidina (RR 0,72; IC 95% 0,55-0,94; p = 0,02), dejando incierto el efecto de la povidona yodada (RR 0,39; IC 95% 0,11-1,36; p = 0,14). El efecto más pronunciado fue para el subgrupo que usó clorhexidina al 2% y en pacientes internados en unidades cardioquirúrgicas.	Concluye que el aseo oral con clorhexidina entrega fuerte evidencia de prevención a la Neumonía adquirida por ventilación mecánica en comparación al aseo habitual o con solución salina. Se refuerza la idea que debemos incorporar esta práctica en forma habitual en los pacientes de UCI sometidos a ventilación mecánica como complemento a otras medidas implementadas.

7. Autor	Año	Nombre de la Investigación	Revista donde se ubica la Publicación	Volumen y Número
Koeman M., Van der Ven A., Hak E., Joore J; Kaasjager H; et al.	2008	Less ventilator-associated pneumonia after oral decontamination with chlorhexidine (17).	National Center for Biotechnology Information https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed /18461894	152(13):752 - 9
			Holanda	

Diseño de	Población y	Aspectos	Resultados	Conclusiones
investigación	Muestra	Éticos	principales	
Doble ciego, ensayo aleatorio Multicéntrico, controlado con placebo.	Pacientes hospitalizados en UCI. 385 pacientes : 130 recibieron PLAC (placebo) , 127 y 128 CHX 2% (clorhexidina)CHX- COL combinación de clorhexidina y colistina	Aprobación de la institución de salud y consentimiento informado firmado de familiares de los pacientes.	El riesgo diario de la neumonía asociada a la ventilación se redujo en ambos grupos de tratamiento en comparación con PLAC: 65% hazard ratio [HR] = 0,352; intervalo de confianza [IC] 95%: 0,160 a 0,791; p = 0,012) para CHX y el 55% (HR = 0,454; 95% / Cl: 0,224 a 0,925; p = 0,030) para CHX-COL. CHX-COL proporciona una reducción significativa de la colonización de la orofaringe con microorganismos tanto Gram-negativos y Gram-positivos, mientras que CHX afectada significativamente sólo la colonización con los microorganismos Gram-positivos. No hubo diferencias en la duración de la ventilación mecánica, UCI-estancia en la UCI o la supervivencia.	La descontaminación oral de la cavidad orofaríngea con clorhexidina o la combinación de clorhexidina y colistina reduce la incidencia y el tiempo hasta la aparición de neumonía asociada a ventilador.

8.	Autor	Año	Nombre de la Investigación	Revista donde se ubica la Publicación	Volumen y Número
Hadi Mohar Ali M Gorji.		" 2013	Comparación de los efectos antibacterianos de aseos bucales con matrica, Persica y gluconato de clorhexidina en pacientes de UCI con ventilación mecánica: ensayo clínico doble ciego y aleatorio (18).	Revista Chilena de Infectología <a href="http://www.scielo.cl/scielo.php?script">http://www.scielo.cl/scielo.php?script</a> <a href="mailto:scielo.php?script">=sci_arttext&amp;pid=S0716-</a> <a href="mailto:10182013000400003">10182013000400003</a>	vol.30 no.4
				Chile	

Diseño de	Población y	Aspectos	Resultados		
investigación	Muestra	Éticos	principales	Conclusiones	
Ensayos Controlados Aleatorios (E.C.A)	Poblacion: 202 pacientes de las UCIs de Imam Khomeini Educational and Therapeutic Center in Sari/ Irán, durante el año 2011.  Muestra: 80 pacientes (distribuidos en 4 grupos de 20)	Aprobación de la institución de salud y consentimiento informado firmado de familiares de los pacientes.	La disminución en el recuento de colonias bacterianas, después de la intervención, fue significativa en los cuatro grupos (p < 0,001). El aseo bucal con clorhexidina (p < 0,001), Persica® (p: 0,008) y matrica (p: 0,01) tuvo un significativo efecto antibacteriano sobre las especies S. aureus y S. pneumoniae (p < 0,001).	ambas al 10% tiene un efecto en reducir la concentración S. pneumoniae y S. aureus de la	

9. Autor	Año	Nombre de la Investigación	Revista donde se ubica la Publicación	Volumen y Número
Ory J; Raybaud E Chabanne R Cosserant B; Faure J Guérin R, Calvet L; e		Comparative study of 2 oral care protocols in intensive care units (19).	Am J Infect Control. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/p ubmed/28341071	Volumen 45, Número 3, 245 – 250.
al.			EE.UU	

Diseño de	Población y	Aspectos	Resultados	
investigación	Muestra	Éticos	principales	Conclusiones
Estudio de Cohorte	Pacientes de 5 UCIs de diferentes especialidades.	Aprobado por un comité de Ética	Un total de 2.030 pacientes intubados ingresados en unidades de cuidados intensivos beneficiado de cuidado oral. Las poblaciones de pacientes durante los 2 períodos fueron similares con respecto a los datos demográficos y los factores de riesgo potencial VAP. La salud oral fue significativamente mejor desde el tercer día de cuidado oral en el período 2 en adelante (período de 1, 6,4 ± 2,1; período de 2, 5,6 ± 1,8; $P=0,043$ ). Los cuidadores encontraron el protocolo período de 2 más fácil de implementar y más eficaz. Las tasas de VAP disminuyeron significativamente entre los 2 períodos (período de 1, 12,8%; período de 2, 8,5%; $P=0,002$ ).	El estudio demostró que la aplicación de una estrategia simple, mejoro la calidad del cuidado oral de pacientes en unidades de cuidados intensivos, y la disminución de la tasa de neumonía asociado a ventilador mecánico.

10. Autor	Año	Nombre de la Investigación	Revista donde se ubica la Publicación	Volumen y Número
Chen Y, Mao E, Yang Y, Zhao S, Zhu		Prospective observational study to compare oral topical metronidazole versus 0.2% chlorhexidine gluconate to prevent nosocomial pneumonia (20).	Am J Infect Control <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27317405">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27317405</a>	Volumen 44,
C, Wang X, et al.			Tailandia	número 10, 1116-1122

Diseño de	Población y	Aspectos	Resultados	
investigación	Muestra	Eticos	principales	Conclusiones
Estudio de Cohorte	Los pacientes que permanecieron> 48 horas en la UCI de emergencia entre 2008 y 2012.	Aprobado por un comité de Ética	Hubo 873 pacientes inscritos. Había 44 episodios de NIP y 25 episodios de VAP que se produjo entre 212 pacientes en periodo de M, y 84 episodios de NIP y 49 episodios de VAP se produjeron entre 661 pacientes en periodo de C. la tasa de NIP y VAP disminuyeron año por año. <i>Acinetobacter baumannii</i> fue la bacteria más frecuentemente identificado para NIP (22,9%) y VAP (25,3%), con una subida anual. Se observaron pocos cambios en la distribución de bacterias para NIP y VAP.	La higiene oral con CHX, después de haber reducido la incidencia de neumonía nosocomial en los pacientes enfermos críticos, sugiere un beneficio de la higiene bucal en la disminución de la incidencia de neumonía nosocomial, incluyendo VAP en la UCI, pero no la epidemiología bacteriana.

**Tabla 2**: Resumen de estudios sobre la efectividad de los cuidados orales en la prevención de neumonías en pacientes con ventilación mecánica.

Diseño de Estudio y Titulo	Conclusiones	Calidad de evidencia	Fuerza de recomen dación	País
Meta – análisis Ensayo controlado aleatorio				
Randomized Controlled Trial and Meta-analysis of Oral Decontamination with 2% Chlorhexidine Solution for the Prevention of Ventilator- Associated Pneumonia.	Descontaminación oral con una solución de clorhexidina al 2% es un método efectivo y seguro para la prevención de la neumonía adquiridas por ventilación en pacientes que reciben ventilación mecánica.	Alta	Fuerte	Tailandia
Revisión Sistemática				
Efectividad de los cuidados orales en la prevención de la neumonía asociada a ventilación mecánica. Revisión sistemática y metanálisis de ensayos clínicos aleatórios.		Alta	Fuerte	España
Revisión Sistemática  Oral chlorhexidine in the prevention of ventilatorassociated pneumonia in critically ill adults in the ICU:A systematic review.	El tratamiento con Clorhexidina redujo el riesgo de la neumonía asociada a ventilación mecánica. El uso de clorhexidina al 2% puede ser más eficaz en la reducción de la incidencia de la neumonía asociada a ventilación mecánica. No hubo evidencia de un efecto de la clorhexidina sobre la mortalidad.	Alta	Fuerte	Arabia Saudita

#### Revisión sistemática

Oral hygiene with chlorhexidine on the prevention of ventilator-associated pneumonia in intubated patients: A systematic review of randomized clinical trials

higiene La oral con Clorhexidina en combinación estrategias con otras prevención de neumonías asociados а ventilador mecánico debe estar incluida en el cuidado general del paciente de UCI

Alta Fuerte Colombia

#### Revisión Sistemática

Oral hygiene care for critically ill patients to prevent ventilatorassociated pneumonia.

El cuidado de la higiene oral incluyendo enjuague bucal de clorhexidina o gel reduce el riesgo de desarrollar neumonía asociada al ventilador en pacientes críticamente enfermos.

Alta Fuerte Tailandia

#### Revisión Sistemática

Prevención de neumonía asociada a ventilación mecánica con antisépticos orales

El aseo oral con clorhexidina entrega fuerte evidencia de prevención a la Neumonía adquirida por ventilación mecánica en comparación al aseo habitual o con solución salina. Se refuerza la idea que debemos incorporar esta práctica en forma habitual en los pacientes de UCI sometidos a ventilación mecánica como complemento a otras medidas implementadas.

Alta Fuerte Chile

#### **Ensayo Aleatorio**

Less ventilatorassociated pneumonia after oral decontamination with chlorhexidine. La descontaminación oral de la cavidad orofaríngea con Clorhexidina o la combinación de Clorhexidina y Colistina reduce la incidencia y el tiempo hasta la aparición de neumonía asociada a ventilador.

Alta Fuerte Holanda

#### Ensayos Controlados Aleatorios

Comparación de los efectos antibacterianos de aseos bucales con matrica, Persica v gluconato de clorhexidina en pacientes de UCI con ventilación mecánica: ensayo clínico doble ciego y aleatorio

El aseo bucal con solución en base a hierbas de Persica® y matrica, ambas al 10% tiene un efecto en reducir la concentración S. pneumoniae y S. aureus de la cavidad oral en pacientes en régimen de ventilación mecánica en pacientes de UCI.

Alta Fuerte Chile

#### **Estudio de Cohorte**

Comparative study of 2 oral care protocols in intensive care units.

El estudio demostró que la aplicación de una estrategia simple, mejoro la calidad del cuidado oral de pacientes en unidades de cuidados intensivos, y la disminución de la tasa de neumonía asociado a ventilador mecánico.

Moderada Débil EEUU

#### **Estudio de Cohorte**

Prospective observational study to compare oral topical metronidazole versus 0.2% chlorhexidine gluconate to prevent nosocomial pneumonia

La higiene oral con CHX, después de haber reducido la incidencia de neumonía nosocomial en los pacientes enfermos críticos, sugiere un beneficio de la higiene bucal en la disminución de la incidencia de neumonía nosocomial, incluyendo VAP en la UCI, pero no la epidemiología bacteriana.

Moderado Débil Tailandia

**CAPITULO IV: DISCUSION** 

Se encontraron diversos artículos científicos, hallados en las siguientes bases de datos Pubmed, Scielo, BVS Y Epistemonikos. Según los resultados obtenidos (10 artículos), evidencian que el 50% (n=5/10) son Revisiones Sistemáticas, un 20% (n= 2/10) corresponden a Estudios de Cohorte, otro 20% (n= 2/10) para ensayos

controlados y un 100/ (n. 1/10) con Matagnalicia. Cogún la calidad de evidencia

controlados y un 10% (n= 1/10) son Metaanalisis. Según la calidad de evidencia

el 80% (n=8/10) son de alta calidad y fuerza de recomendación fuerte. Y 20%

(n=2/10) son de moderada calidad y débil recomendación.

De estas evidencias, el 30% (n=3/10) proceden de Tailandia, el 20% (n=2/10) son

de Chile, y un 50% (n=5/10), Arabia Saudita, Colombia, España, EE.UU y

Holanda.

El 70% (n=7/10), (11, 12, 13, 15, 16,17 y 20), señalan que los cuidados orales

solo con soluciones orales o enjuagues bucales, específicamente Clorhexidina,

son efectivos para la prevención de neumonías en pacientes con ventilación

mecánica.

Koeman M., et al. (17) menciona además que la Clorhexidina sola o en

combinación con Colistina reduce la incidencia para la aparición de Neumonia

asociada a ventilador. Hutsaya y otros (11), demuestra en forma comparativa

que la descontaminación de la cavidad oral con clorhexidina tiene menos

21

porcentaje de adquisición de microorganismos causantes de neumonía por ventilación mecánica a comparación de los enjuagues con solo solución salina. A su vez Zamora (12), determina que el uso de clorhexidina es un factor protector frente a las Neumonías por ventilación mecánica y va a variar su efectividad según su concentración y las veces que se apliquen en los pacientes.

Encontramos otra revisión sistemática realizado en Tailandia acerca del Cuidado de higiene bucal para pacientes críticamente enfermos para prevenir la neumonía asociada a ventilador, Hua F. y otros. (15), concluye que el cuidado de la higiene oral (COH) con enjuague bucal de clorhexidina reduce el riesgo de desarrollar neumonía asociada al ventilador en pacientes críticamente enfermos de 25% a aproximadamente 19%, sin embargo no hay evidencia de que COH incluyendo tanto los antisépticos y el cepillado de dientes es diferente de COH con antisépticos solo, y algunas pruebas débiles que sugieren que el enjuague bucal de povidona yodada es más eficaz que la solución salina / placebo y enjuague de solución salina es más eficaz que el hisopo de solución salina en la reducción de la neumonía asociada al ventilador.

El 30% (n=3/10), (14,18 y 19), indican que los cuidados orales son efectivos no solo con enjuagues bucales con clorhexidina si no también adherir a ellos otras estrategias y soluciones para la prevención de la neumonía por ventilación mecánica.

Según Carvajal C., et al. (14), concluye que la higiene de la cavidad oral puede disminuir la incidencia de Neumonía adquirida por ventilación mecánica, sin impactar en la mortalidad, duración de ventilación mecánica y estancia en UCI, por ello, la higiene oral con clorhexidina, en combinación con otras estrategias de prevención de NAV, deberían estar incluidas en el cuidado general del paciente de UCI.

Ory J. (19) y otros, demostró que la aplicación de una estrategia simple como el cepillado de dientes con aspiración, o el uso de una vara de espuma mejora la calidad del cuidado oral de pacientes en cuidados intensivos y la disminución de la tasa de Neumonía asociada a ventilador mecánico.

Finalmente, Hady K., et al. (18), demostró en un ensayo que el aseo bucal en base a hierbas de Persica y Matrica, ambas al 10% son efectivas para reducir la concentración de S. pneumoniae de la cavidad oral en pacientes en régimen de ventilación mecánica en pacientes de UCI. Además menciona que los enjuagues con Clorhexidina, si bien es cierto son efectivos pero causan efectos colaterales en los pacientes como: pigmentación en el esmalte, irritación en la mucosa oral y sequedad.

Por ello, la presente revisión contribuye al conocimiento sobre la eficacia de cuidados orales para la prevención de neumonía en pacientes con ventilación mecánica, por esto, es necesario una serie de medidas conjuntas a seguir, dentro de las cuales se encuentra la higiene oral, el uso de antisépticos orales como la Clorhexidina, en combinación con otras estrategias de prevención de NAV, deberían estar incluidas en los cuidados generales que se proporcionan a un paciente que se encuentra en la Unidad de Cuidados Intensivos de cualquier institución de salud.

**CAPITULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES** 

**5.1. CONCLUSIONES:** 

Las evidencias revisadas concluyen que:

Los cuidados orales son efectivos en la prevención de neumonía en pacientes con ventilación mecánica junto con el uso de antisépticos orales tales como la Clorhexidina al 2%.

Los cuidados orales deben estar incluidos en el cuidado general del paciente con ventilación mecánica desde su ingreso para evitar la colonización de bacterias causantes de neumonías.

5.2. RECOMENDACIONES:

Recomendamos el uso de la Clorhexidina al 2% en los cuidados orales, porque actúa como antiséptico oral para la prevención de neumonía puesto que está demostrado por distintos estudios que reduce el riesgo de desarrollar neumonía asociada a ventilador mecánico.

Realizar capacitaciones y evaluaciones constantes por medio de un check list, al personal de salud (Licenciadas y técnicos de Enfermería), para un adecuado y efectivo cuidado oral preventivo de neumonía en pacientes que están conectados a un ventilador mecánico.

24

# **BIBLIOGRAFÍA**

- Hurtuna M. Cuidados de higiene oral como medida de prevención de la Neumonía asociada a la ventilación mecánica en pacientes con intubación endotraqueal. Trabajo de fin de grado. España. [Internet]. 2015, Jun. [Citado el 10 de Oct. de 2017]. Disponible desde: <a href="http://dspace.ceu.es/bitstream/10637/7558/1/Cuidados%20de%20higiene">http://dspace.ceu.es/bitstream/10637/7558/1/Cuidados%20de%20higiene</a> %20oral%20como%20medida%20de%20prevenci%C3%B3n%20de%20l a%20NAV%20mec%C3%A1nica%20en%20pacientes%20con%20intuba ci%C3%B3n%20endotraqueal TFG Mar%C3%ADa%20Nuria%20Mas% 20Hurtuna.pdf
- Instituto Mexicano del Seguro Social. Gobierno de México. [Internet].México: Ministerio de Salud [Citado el 8 de Oct. de 2017]. Disponible desde: http://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/guiasclinicas/624GRR.pdf
- Díaz E., Lorente L., Valles J., et al. Neumonía asociada a la ventilación mecánica. Medicina Intensiva. [Internet]. 2010. Jul. [Citado el 14 de Oct. De 2017]; Vol. 34:318-24. Disponible desde: <a href="http://www.medintensiva.org/es/neumonia-asociada-ventilacion-mecanica/articulo/S0210569110000896/">http://www.medintensiva.org/es/neumonia-asociada-ventilacion-mecanica/articulo/S0210569110000896/</a>
- Ministerio de Salud. Gobierno de Perú [Internet].Lima, Perú: Ministerio de Salud [Citado el 10 de Nov. de 2016]. Disponible desde: <a href="http://www.dge.gob.pe/portal/index.php?option=com\_content&view=article-e&id=398&Itemid=248">http://www.dge.gob.pe/portal/index.php?option=com\_content&view=article-e&id=398&Itemid=248</a>
- Calzada L. Neumonía asociada a Ventilación Mecánica, un reto para las unidades de Cuidados Intensivos. Trabajo de fin de grado. España. [Internet]. 2012, Feb. [Citado el 12 de Oct. de 2017]. Disponible desde:

http://gruposdetrabajo.sefh.es/gps/images/stories/publicaciones/neumoni a ventilacion OKOK 2012.pdf

- Raurell M. Impacto de los cuidados de enfermería en la incidencia de neumonía asociada a la ventilación mecánica invasiva. Enfermería Intensiva. Elsevier. [Internet]. 2011, Mar. [Citado el 10 de Nov. de 2016]; Vol. 22 (1):pp. 22 – 31. Disponible desde: <a href="http://www.elsevier.es/es-revista-enfermeria-intensiva-142-articulo-impacto-los-cuidados-enfermeria-incidencia-S1130239910001045">http://www.elsevier.es/es-revista-enfermeria-incidencia-S1130239910001045</a>
- Vergara T. Oral decontamination in the prevention of ventilator-associated pneumonia. Revista Biomédica Revisada Por Pares: Medwave. [Internet].
   2010, Jul. [Citado el 10 de Nov. de 2016]; Vol. 10(7). Disponible desde: <a href="http://www.medwave.cl/link.cgi/Medwave/Revisiones/RevisionClinica/462">http://www.medwave.cl/link.cgi/Medwave/Revisiones/RevisionClinica/462</a>
   1?ver=sindiseno
- Shi Z., Xie H., Wang P., et al. Higiene bucodental en pacientes graves para prevenir la neumonía asociada al respirador. Cochrane: Oral Health. [Internet].2013, Agost. [Citado el 9 de Nov. de 2016]; Vol. (8). Disponible desde:
  - http://www.cochrane.org/es/CD008367/higiene-bucodental-en-pacientes-graves-para-prevenir-la-neumonia-asociada-al-respirador
- Pacheco V., Peralta V., García R., Quina M., et al. Enfermería del crítico:
   Manejo del paciente intubado .Parte 1. Reve electron AnestesiaR

[Internet]. 2012, Mar. [Citado el 9 de Nov. de 2016]; Vol. 4 (6): 186. Disponible desde:

http://anestesiar.org/2012/enfermeria-del-critico-manejo-del-paciente-intubado-%E2%80%93-parte-1/

11. Hutsaya T., Chantana M., Songyod J., Visanu T. Randomized Controlled Trial and Meta-analysis of Oral Decontamination with 2% Chlorhexidine Solution for the Prevention of Ventilator-Associated Pneumonia. Cambridge Core [Internet]. 2015, Ene. [Citado el 10 de Nov. de 2016]; Vol. 29(2), pp. 131–136. Disponible desde:

https://www.cambridge.org/core/journals/infection-control-and-hospital-epidemiology/article/randomized-controlled-trial-and-meta-analysis-of-oral-decontamination-with-2-chlorhexidine-solution-for-the-prevention-of-ventilator-associated-

pneumonia/91DF1641FF7F460B25BD00BAC20264E7

12. Zamora F. Efectividad de los cuidados orales en la prevención de la Neumonía asociada a ventilación mecánica. Revisión sistemática y metaanálisis de ensayos clínicos aleatórios. Enfermería Clínica. [Internet]. 2011, Mar. [Citado el 9 de Oct. de 2016]; Vol. 21. Pp 308 - 319. Disponible desde:

http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1130862111001926#aep-abstract-sec-id8

13. Snyders O., Khondowe O., Campana, J. Oral chlorhexidine in the prevention of ventilator associated pneumonia in critically ill adults in the ICU: A systematic review. Sur African Journal of Critical Care [Internet].2011, Nov. [Citado el 01 de Dic. de 2016]; Vol. 27, n. 2, p. 48. Disponible desde:

http://www.sajcc.org.za/index.php/SAJCC/article/view/123/127.

- 14. Carvajala C., Pobob A., Díazb E, Lisboab T., et al. Oral hygiene with chlorhexidine on the prevention of ventilator-associated pneumonia in intubated patients: revisión sistemática Revista electrónica: Medicina Clínica [Internet]. 2010, Jul [citado el 10 de Nov. 2016]; Vol. 135. Núm. 11. Disponible desde: http://www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-2-articulo-higiene-oral
  - con-clorhexidina-prevencion-S0025775310005816?redirectNew=true
- 15. Hua F., Xie H., Worthington H., Furness S., Zhang Q., Li C. Cuidado de la higiene oral para pacientes críticos para prevenir la neumonía asociada al ventilador. Base de Datos Cochrane de Revisiones Sistemáticas. [Internet]. 2016, Oct [citado el 28 de Mar. de. 2016]; Número 10. Art. No.: CD008367. DOI: 10.1002 14651858.CD008367.pub3. Disponible desde: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27778318
- 16. Delpiano L. Prevencion de neumonía asociada a ventilación mecánica con antisepticos orales. Revista Chilena de Infectologia. [Internet]. 2012, Oct. [citado el 25 de Oct. 2017]; Vol. 29 (2): 235-235.Disponible desde: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\_arttext&pid=S0716-10182012000200021&lng=es.
- 17. Koeman M., Van der Ven A., Hak E., Joore J., et al. Less ventilatorassociated pneumonia after oral decontamination with chlorhexidine National Center for Biotechnology Information [Internet]. 2008, Mar. [Citado el 01 de Dic. de 2016]; Vol. 152(13):752 - 9. Disponible desde: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18461894
- 18. Hadi K., Mohammad G., Ali M., Heidari Gorji. Comparación de los efectos antibacterianos de aseos bucales con matrica, Persica y gluconato de clorhexidina en pacientes de UCI con ventilación mecánica: ensayo clínico

doble ciego y aleatorio. Rev. chil. infectol. [Internet]. 2013, Ago. [citado el 10 de Nov. 2016]; Vol. (4): 361-367. Disponible desde:

http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\_arttext&pid=S07161018201300 0400003

19. Ory, Jérôme et al. Comparative study of 2 oral care protocols in intensive care units. American Journal of Infection Control [Internet]. 2017, Mar. [Citado el 28 de Mar. de 2017]; Volumen 45, Número 3, 245 – 250. Disponible desde:

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28341071

20. Chen, Ying et al. Prospective observational study to compare oral topical metronidazole versus 0.2% chlorhexidine gluconate to prevent nosocomial pneumonia. American Journal of Infection Control [Internet]. 2016, Oct. [citado el 10 de Nov. 2016]; Volumen 44, número 10, 1116-1122. Disponible desde:

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27317405