



MÁSTER
UNIVERSITARIO EN
INVESTIGACIÓN
Y MEDICINA
CLÍNICA



FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

TRABAJO FIN DE MÁSTER

**Probióticos para la prevención de la neumonía
asociada a ventilación mecánica: revisión
sistemática y meta-análisis**

Alumno: Eugenia Blasco Ciscar

Tutor: Jaime Latour Pérez

Curso: Máster en investigación en medicina clínica



ÍNDICE

ÍNDICE	3
RESUMEN	5
SUMMARY	6
PALABRAS CLAVE	8
SIGLAS UTILIZADAS	8
PROBIÓTICOS PARA LA PREVENCIÓN DE LA NEUMONÍA ASOCIADA A VENTILACIÓN MECÁNICA	10
CONTEXTO	10
OBJETIVOS	12
MÉTODOS	12
RESULTADOS	17
Descripción de los estudios	17
Efectos de las intervenciones	21
Incidencia de NAV	21
Mortalidad en UCI.....	21
Mortalidad hospitalaria.....	22
Duración ventilación mecánica	22
Estancia en UCI.....	22
Estancia en hospital	23
Efectos adversos (diarrea)	23
Análisis de subgrupos.....	24
Riesgo de sesgo	24
Diferentes probióticos.....	25
Método de administración	27
Análisis de sensibilidad.....	28
Tabla “resumen de hallazgos”	30
DISCUSIÓN	33
ANEXO 1: CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS	35
ANEXO 2: MOTIVOS PARA LA EXCLUSION DE ESTUDIOS	54
BIBLIOGRAFÍA	55



RESUMEN

Contexto

La neumonía asociada a ventilación mecánica (NAV) es una complicación común en las unidades de cuidados intensivos (UCI). En la literatura existe evidencia de que los probióticos podrían reducir la incidencia de NAV siendo un tratamiento seguro para el paciente.

Objetivos

El objetivo de este estudio es evaluar la efectividad de los probióticos para prevenir la neumonía asociada a ventilación mecánica.

Métodos de búsqueda

Se realizó una búsqueda de la evidencia existente en varias bases de datos (MEDLINE, Scopus, EMBASE y CENTRAL), sin límite inferior de fecha hasta marzo de 2015.

Criterios de selección

Se buscaron ensayos clínicos aleatorizados, controlados, que comparen el uso de probióticos con placebo para la prevención de NAV.

Recolección de datos y análisis

Se realizó una revisión sistemática con meta-análisis, en la que se incluyeron 9 estudios, con 1.208 participantes. Todos los estudios comparaban algún tipo de probiótico con un grupo de control tratado con placebo.

Resultados

En cuanto a la calidad metodológica de este estudio, la mayoría de los estudios incluidos obtuvieron una calificación media de “riesgo bajo” de sesgo, aunque 5 de los estudios presentaron “alto riesgo” en uno o más de los ítems de análisis. A parte de estas limitaciones, los estudios incluidos diferían en cuanto al tipo, administración de tratamiento y tipo de participantes y los tamaños muestrales de los estudios eran

pequeños, lo cual puede limitar la capacidad de este estudio para encontrar verdaderas diferencias de tratamiento y no se pueden excluir resultados debidos al azar.

El análisis de todos los estudios no mostró que el uso de probióticos disminuyera la incidencia de NAV (OR 0'69, IC 95% 0.47 a 1.01) con una calidad de evidencia muy baja. Tampoco se encontró beneficio en el uso de probióticos en lo que se refiere a la mortalidad en UCI (OR 0.85, IC 95% 0.59 a 1.24; calidad de la evidencia muy baja), la mortalidad hospitalaria (OR 0.84, IC 95% 0.60 a 1.16; calidad de la evidencia muy baja), la aparición de efectos adversos (OR 0.82, IC95% 0.51 a 1.31), la estancia en UCI (OR -1.77, IC95% -6.77 a 3.24; calidad de la evidencia muy baja), la estancia hospitalaria (OR -0.99, IC95% -5.37 a 3.39; calidad de la evidencia muy baja) y la duración de la ventilación mecánica (OR -6.21, IC95% -18.83 a 6.41; calidad de la evidencia muy baja).

Conclusiones del autor

Los resultados de los estudios disponibles no nos aportan la suficiente evidencia para sacar conclusiones sobre la efectividad de los probióticos para la prevención de la NAV. Los outcomes críticos no mostraron que existiera beneficio en el uso de probióticos pero con una calidad de la evidencia muy baja, lo que nos lleva a pensar que el efecto obtenido pueda ser muy diferente al efecto real.

SUMMARY

Background

Ventilator associated pneumonia (VAP) is a common complication in the intensive care units (ICU). There is evidence that probiotics may reduce the incidence of VAP being also a safe treatment for patients.

Objectives

The objective of this study is to assess the electivity of probiotics to prevent ventilator associated pneumonia.

Search methods

We conducted a research of the existing evidence in online databases (MEDLINE, Scopus, EMBASE and CENTRAL), with no lower limit of date until March 2015.

Selection criteria

We searched for randomized controlled trials that compare the use of probiotics versus placebo in the prevention of VAP.

Data collection and analysis

A systematic review with meta-analysis was conducted, which included 9 studies with 1.208 participants. All the studies compared any kind of probiotic with a control group treated with placebo.

Results

Talking about the methodological quality of this study, the majority of studies got a “low risk” of bias mean qualification; however 5 of the studies had “high risk” in one or more items of the evaluation. In addition to these limitations, the studies used different kind of treatments, different administration methods and different kind of patients. The sample size was small in all of them, what could limit the ability of this study to find real differences between treatment and placebo and we can’t exclude results given by chance.

The analysis of the studies didn’t show that probiotics reduced the incidence of VAP (OR 0.69, IC 95% 0.47 a 1.01) with a very low quality of evidence. We didn’t find either any benefit with in the use of probiotics for the ICU mortality (OR 0.85, IC 95% 0.59 a 1.24; very low quality of evidence), hospital mortality (OR 0.84, IC 95% 0.60 a 1.16; very low quality of evidence), adverse effects (OR 0.82, IC95% 0.51 a 1.31; very low quality of evidence), ICU stay (OR -1.77, IC95% -6.77 a 3.24; very low quality of evidence), hospital stay (OR -0.99, IC95% -5.37 a 3.39; very low quality of evidence) and duration of mechanical ventilation (OR -6.21, IC95% -18.83 a 6.41; very low quality of evidence).

Author conclusions

The result of the present study doesn't provide enough evidence to draw a conclusion about the effectiveness of probiotics for the prevention of VAP. The critical outcomes didn't show any benefit in the use of probiotics but with a low quality of evidence, what leads us to think that the obtained effect in the study may be very different from the real effect.

PALABRAS CLAVE

- Neumonía asociada a ventilación mecánica
- Probióticos
- Simbióticos
- Paciente crítico
- Unidad de cuidados intensivos
- Infección nosocomial
- Prevención

KEYWORDS

- Ventilator associated pneumonia
- Probiotics
- Symbiotics
- Critical care patients
- Critical care units
- Nosocomial infections
- Prevention

SIGLAS UTILIZADAS

UCI – Unidad de cuidados intensivos

NAV – Neumonía asociada a ventilación mecánica

CENTRAL – Cochrane Central Register of Controlled Trials

OR – Odds Ratio

DM – Diferencia de medias



PROBIÓTICOS PARA LA PREVENCIÓN DE LA NEUMONÍA ASOCIADA A VENTILACIÓN MECÁNICA

CONTEXTO

Descripción de la condición

La neumonía asociada a ventilación mecánica (NAV) es una infección muy común en las unidades de cuidados intensivos. Se considera como NAV a una neumonía que aparece al menos 48 horas después de la intubación y conexión e ventilación mecánica. Se considera la segunda infección nosocomial más frecuente en UCIs y está asociada a un aumento de la morbilidad, mortalidad y por consiguiente los costes sanitarios(1-3).

Los mecanismos de producción de la NAV han sido muy estudiados, se cree que una de las vías de la patogénesis de la NAV está relacionada con la colonización de los tractos digestivo y respiratorio por bacterias patógenas, formación de biofilms y la fuga de secreciones orofaríngeas contaminadas por el neumotaponamiento del tubo pasando a pulmón(1, 4, 5).

Existen numerosos estudios que analizan varios métodos de prevención de NAV, que se pueden agrupar en métodos farmacológicos y no farmacológicos(5-7). En la actualidad estos métodos se centran en la disminución de los factores de riesgo que aumentan la colonización y la aspiración de secreciones contaminadas, como elevación de cabecero, aspiración de secreciones subglóticas, uso de tubos con recubrimiento de plata o antibióticos, minimización del tiempo de ventilación mecánica(6, 8).

Descripción de la intervención

Los probióticos se definen como “microorganismos vivos capaces de colonizar el tracto gastrointestinal del huésped soportando el entorno (ácido, líquido biliar) de tal manera que pueden vivir de forma transitoria en el tracto alimentario más bajo y conferir beneficios a la salud del huésped”(9). Los probióticos pueden utilizarse solos o en combinación con prebióticos, que son ingredientes no digeribles que estimulan el crecimiento y la actividad de un limitado número de bacterias en el intestino(10). La combinación de pro y prebióticos se conoce como simbióticos. La mayoría de los probióticos son cepas de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*(11). En los últimos años se ha sugerido que los probióticos administrados por vía oral podrían utilizarse para prevenir o tratar varias infecciones(1, 10, 12).

Como puede funcionar la intervención

La flora gastrointestinal normal del ser humano puede mejorar la función de la barrera gastrointestinal normalizando la permeabilidad intestinal. La flora normal de los pacientes ingresados en UCI es sustituida muy a menudo por patógenos por múltiples factores(13). El uso de antibióticos de amplio espectro pueden inducir un desequilibrio de las bacterias de la flora intestinal, que tiene un importante papel en la salud del huésped. Se pensaba que la inmunidad alterada del huésped, causada por los patógenos, contribuía a la aparición de NAV en pacientes recibiendo ventilación mecánica(14).

Mediante la creación de una microflora con bacterias que se sabe que impiden el crecimiento de bacterias no-ácido-tolerantes, los probióticos pueden reforzar la función de la barrera intestinal, lo cual puede tener beneficios clínicos en otras partes del organismo. El mecanismo exacto por el que los probióticos pueden prevenir la NAV no se comprende por completo. Existe evidencia que indica que los probióticos pueden reducir la incidencia de NAV inhibiendo la adhesión del patógeno, mejorando la función de la barrera intestinal, disminuyendo la traslocación bacteriana y regulando el sistema inmune(11, 15)

Por qué es importante hacer esta revisión

Los probióticos presentan grandes ventajas, como la facilidad de administración, bajo coste y toxicidad mínima, por eso su administración podría ser una estrategia prometedora para la prevención de la NAV en UCI.

Ha habido muchos ensayos aleatorizados controlados pequeños que evalúan la eficacia y la seguridad de los probióticos a la hora de prevenir la NAV(14-22). Nuestro objetivo es revisar estos estudios y unir toda la evidencia disponible sobre el tema para intentar estimar con mayor fuerza el efecto que tiene este tratamiento. En meta-análisis previos (7, 11, 13, 23) se ha intentado evaluar el efecto de este tratamiento. El estudio de Siempos et. al. (2010)(23) con 5 estudios mostró que los probióticos eran beneficiosos en cuando a incidencia de NAV y estancia en UCI, aunque sus resultados fueron considerados poco válidos por su metodología de selección. En 2012 se realizó otro por Gu et. al. (13) Con 7 estudios que consideró que, pese a la limitada evidencia, los probióticos no ofrecían ningún beneficio. En 2014 Bo et. al. (11) realizaron un nuevo meta-análisis, con 8 estudios, que mostró que los probióticos tenían un beneficio en cuanto a la incidencia de NAV, pero el análisis se realizó mediante un modelo de

efectos fijos, desapareciendo el efecto si se realizaba el análisis mediante método de efectos aleatorios. Otro meta-análisis reciente de Roquilly et. al. (7) evalúa las tasas de mortalidad con varias estrategias para la prevención de la neumonía hospitalaria, presenta un apartado referente a los probióticos y no encuentra beneficio en su uso, pero su análisis evalúa la neumonía hospitalaria en general, no la asociada a ventilación mecánica, y incluye algunos estudios en los que en alguno de los grupos (intervención o control) no hubo ningún evento. Con estos antecedentes pensamos que es importante realizar una nueva revisión, incluyendo la nueva evidencia existente e intentando utilizar una metodología más estricta para generar la mejor evidencia posible para el uso de probióticos para la prevención de NAV.

OBJETIVOS

Evaluar la efectividad de los probióticos para prevenir la neumonía asociada a la ventilación mecánica.

MÉTODOS

Criterios de inclusión

- Tipo de estudios:

Estudios controlados aleatorizados.

- Tipo de participantes:

Adultos (mayores de 18 años) que hayan recibido ventilación mecánica durante al menos 48 horas

- Tipo de intervenciones:

Se incluyeron estudios que compararan el uso de probióticos (una sola cepa o una mezcla de varias, con cualquier dosificación y vía de administración) con un placebo u otros controles (excepto control con otros probióticos)

- Tipo de medidas de resultados

- Outcomes primarios

Incidencia de NAV (crítico)

- Outcomes secundarios

Mortalidad en UCI (crítico)

Mortalidad hospitalaria (crítico)

Estancia en UCI (crítico)

Estancia en el hospital (importante)

Días de ventilación mecánica (crítico)

Incidencia de complicaciones, aparición de diarrea (importante)

Métodos de búsqueda para identificación de estudios

Se realizó una búsqueda en las bases de datos de PubMed Medline, EMBASE, Scopus y la Cochrane Central Register for Controlled Trials, utilizando las fórmulas de búsqueda

[“ventilator associated pneumonia” OR “VAP”] AND [“prebiotics” OR “probiotics” OR “synbiotics” OR “Lactobacillus” OR “Bifidobacterium”].

[“critically ill” OR “ICU” OR “intensive care” OR “critical care”], AND [“prebiotics” OR “probiotics” OR “synbiotics” OR “Lactobacillus ” OR “Bifidobacterium”].

No se hizo restricción por idioma.

Se revisaron las referencias de los estudios obtenidos para la revisión en busca de posibles estudios relevantes.

Se hizo una búsqueda en Google Scholar intentando encontrar literatura gris, en la búsqueda no se obtuvo ningún estudio.

Recolección de datos y análisis

Se hizo una búsqueda bibliográfica para encontrar los artículos elegibles. Los criterios diagnósticos de NAV se basaron en la definición dada por los investigadores de cada estudio. Tras la obtención de los estudios y la eliminación de duplicados se examinaron los títulos y los abstract de los estudios para descartar los irrelevantes. Finalmente se

obtuvieron los textos completos de todos los estudios potencialmente incluíbles en el meta-análisis y se los examinó detalladamente.

- Selección de estudios:

Se realizó una lectura de la literatura para encontrar los estudios elegibles. Se evaluaba si los estudios comparaban la administración de probióticos (o prebióticos o simbióticos) con un control (placebo). Los participantes en el estudio debían ser adultos. Los estudios debían aportar datos sobre incidencia de neumonía asociada a ventilación mecánica como outcome principal o como secundario. Se buscó también información sobre el cumplimiento de los demás criterios de inclusión.

- Extracción y manejo de los datos:

Se extrajo la siguiente información de cada estudio: autor, año de publicación, idioma, instituciones participantes, participantes (edad, sexo, criterios de inclusión y exclusión), diseño del estudio (método de aleatorización, enmascaramiento de la asignación a cada grupo, ciego), detalles de la intervención (cepa simple, mezcla de cepas, dosis, vía de administración), registro previo de outcomes (clinicaltrials.gov), fuente de financiación del estudio y resultados.

- Evaluación del riesgo de sesgo en los estudios incluidos

Se analizó cada estudio según las normas de "Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions criteria". Estos criterios resaltan la adecuación de la secuencia de aleatorización, enmascaramiento de la asignación, ciego, seguimiento, publicación de todos los resultados. Con estos criterios se subdividen los estudios en 3 categorías, bajo riesgo de sesgo, riesgo de sesgo indeterminado y alto riesgo de sesgo

- Medidas del efecto del tratamiento

Se utilizó la Odds Ratio para las variables dicotómicas y media y desviación estándar para las variables continuas.

- Manejo de la falta de datos

Se realizó un análisis de todos los datos haciendo un análisis “por intención de tratar” utilizando el número de pacientes originalmente aleatorizados en cada grupo.

- Método de obtención del outcome ponderado

En variables dicotómicas (incidencia de NAV, mortalidad hospitalaria o en UCI, aparición de complicaciones) se utilizó la OR con un IC de 95%. Para los datos continuos (días de estancia en UCI o hospital, días de ventilación mecánica) se utilizó la diferencia de medias. Para la obtención del outcome ponderado, dado que previo a la realización del estudio se esperaba un nivel alto de heterogeneidad, se utilizó un modelo de efectos aleatorios.

- Evaluación de la heterogeneidad

Se analizó la heterogeneidad usando la Q de Cochran con un P valor < 0.1 para ser estadísticamente significativo. Se calculó también el estadístico I², considerando que siendo menor de 30-40% tenemos baja heterogeneidad, 30-60% heterogeneidad moderada, 50-90% heterogeneidad importante y 75-100% heterogeneidad alta. Por esto usaremos el valor de $>50\%$ como punto de corte para considerar que hay heterogeneidad considerable.

- Evaluación del sesgo de publicación

Se realizó una representación gráfica mediante funnel plot.

- Análisis de subgrupos

Se realizaron 3 análisis de subgrupos. El primero fue según el riesgo de sesgo, creando 2 grupos, uno con estudios de medio-bajo riesgo y otro con estudios de alto riesgo. El segundo fue según el método de suministro del tratamiento, creando 3 grupos diferentes, en los que el tratamiento se suministraba solo a la boca, solo al estómago o a ambos. El tercer análisis se realizó agrupando los estudios según el probiótico/simbiótico que utilizaron.

- Análisis de sensibilidad

Se realizaron nuevos análisis, excluyendo estudios con alto riesgo de sesgo y cambiando de modelo de efectos aleatorios a modelo de efectos fijos.

- Valoración de la calidad del cuerpo de evidencia (GRADE)

Se utilizó la herramienta GradePro para evaluar la calidad de la evidencia, donde a parte del riesgo de sesgo y el sesgo de publicación comentados anteriormente, se evalúa la inconsistencia, imprecisión y evidencia indirecta.

Para la inconsistencia se evaluó la heterogeneidad presente entre estudios con el método descrito anteriormente. Se degradó la calidad de la evidencia cuando los estudios presentaban heterogeneidad mayor del 50%.

Para la imprecisión se evaluó si el intervalo de confianza de 95% alrededor del outcome ponderado era estadísticamente significativo y se degradó la calidad de la evidencia si incluía el no efecto.

Para la determinación de la existencia de evidencia indirecta se evaluó la presencia de diferencias importantes en las poblaciones de estudio, las intervenciones o los outcomes planteados en cada estudio y se degradó la calidad de la evidencia cuando así era.

RESULTADOS

Descripción de los estudios

Resultados de la búsqueda

De la búsqueda obtuvimos 207 estudios antes de eliminar los duplicados, de ellos 45 procedían de EMBASE, 32 de Scopus, 50 de CENTRAL, 80 de MEDLINE.

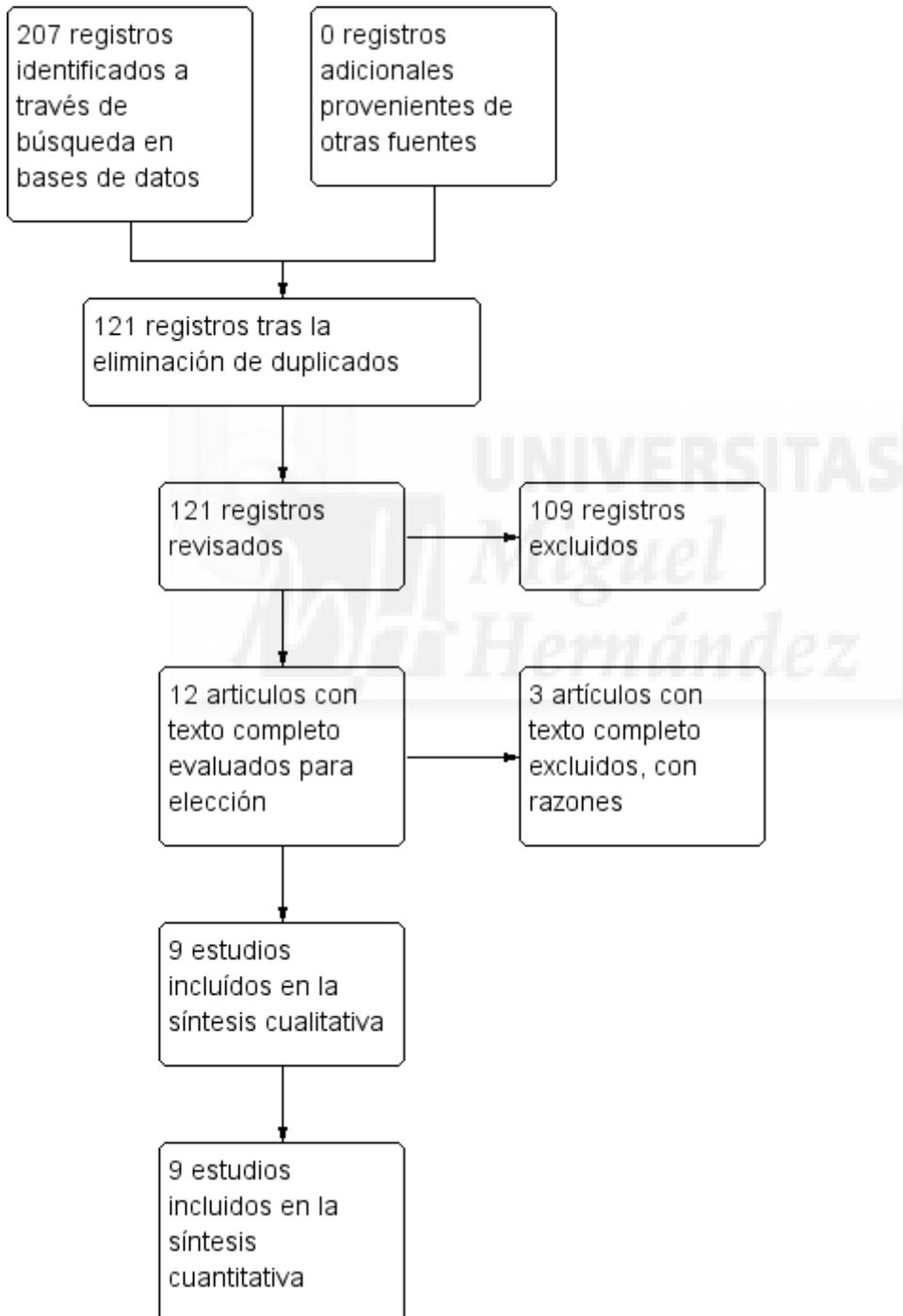


Figura 1: diagrama de flujo de estudios

Características de los estudios

Se incluyeron 9 estudios. Todos ellos están realizados entre 2007 y 2015. El tamaño muestral de los estudios iba de 35 a 264 (total 1208). Todos los estudios informaban de la incidencia de NAV, cinco informaban de la mortalidad en UCI, cinco de la mortalidad hospitalaria, 2 de la duración de la ventilación mecánica, 4 de la estancia en UCI, 2 de la estancia hospitalaria y 5 de la aparición de efectos adversos.

(Ver anexo)

Riesgo de sesgo en los estudios incluidos

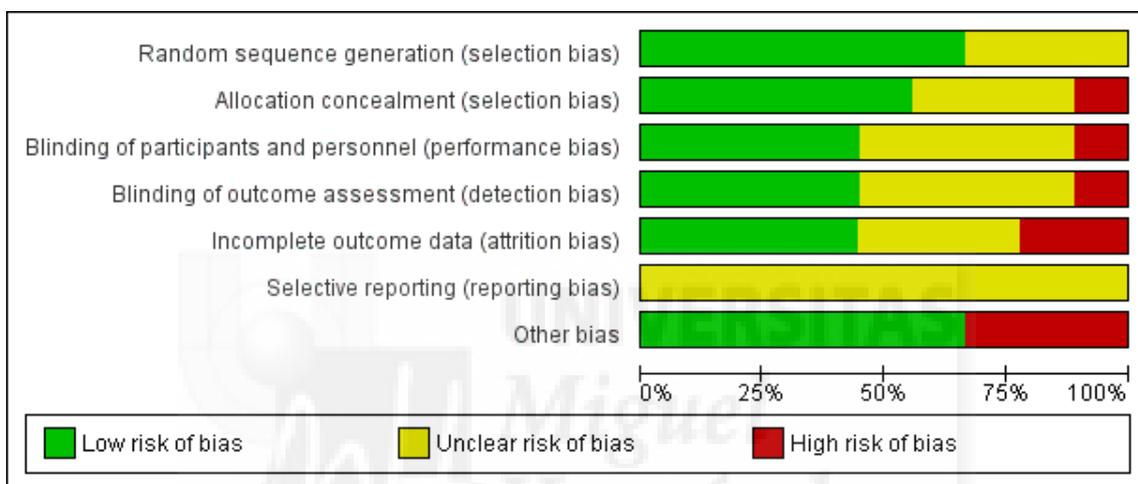


Figura 2 Riesgo de sesgo

Se realizó una evaluación del riesgo de sesgo de todos los estudios, el procedimiento se detalla en el anexo. En conjunto se observa un riesgo bajo de sesgo, pero si nos fijamos en la figura 3 podemos observar que una mayoría de los estudios tiene un alto riesgo de sesgo en alguno de los ítems valorados.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Barraud 2010	+	+	+	+	+	?	+
Forestier 2008	+	+	?	?	+	?	-
Giamarellou-Bourboulis 2009	?	?	?	?	+	?	+
Klarin 2008	?	?	?	+	?	?	-
Knight 2009	+	+	+	+	-	?	-
Morrow 2010	+	?	+	+	-	?	+
Rongrungruang 2015	?	-	-	-	+	?	+
Splider-Vesel 2007	+	+	+	?	?	?	+
Tan 2011	+	+	?	?	?	?	+

Figura 3 Riesgo de Sesgo: resumen

Sesgo de publicación

Para la evaluación de la existencia de sesgo de publicación se realizó un gráfico funnel plot. En la representación visual de los estudios incluidos se observa una distribución simétrica de los estudios a ambos lados del eje.

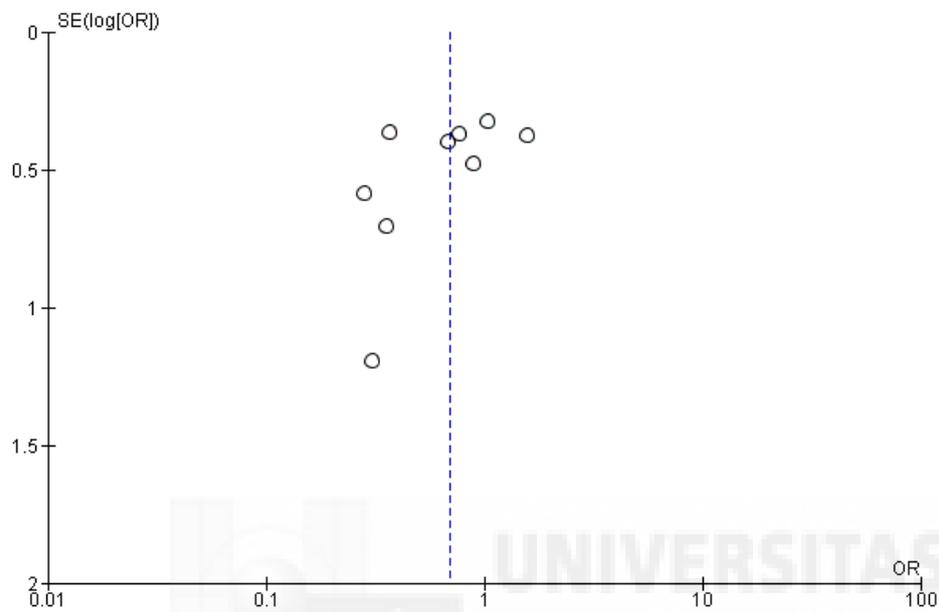


Figura 4 Funnel plot para el sesgo de publicación

Efectos de las intervenciones

Probióticos vs placebo. Análisis por intención de tratar

Incidencia de NAV

Para este outcome encontramos 9 estudios relevantes (n=1.208). No se encontró diferencia estadísticamente significativa (p=0.05) entre el grupo que fue tratado con probióticos y el grupo control el lo que se refiere a casos de NAV (OR 0'69, IC 95% 0.47 a 1.01).

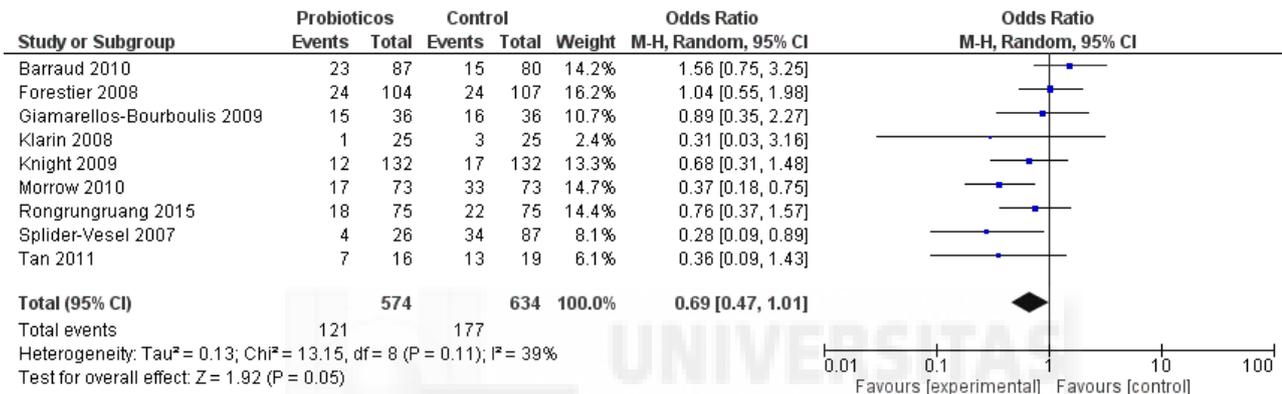


Figura 5 Probióticos vs. control, Outcome 1: Incidencia de NAV

Mortalidad en UCI

Encontramos 5 estudios relevantes (n=740). No se encontró diferencia estadísticamente significativa (p=0.40) entre el grupo tratado con probióticos y el grupo control (OR 0.85, IC 95% 0.59 a 1.24).

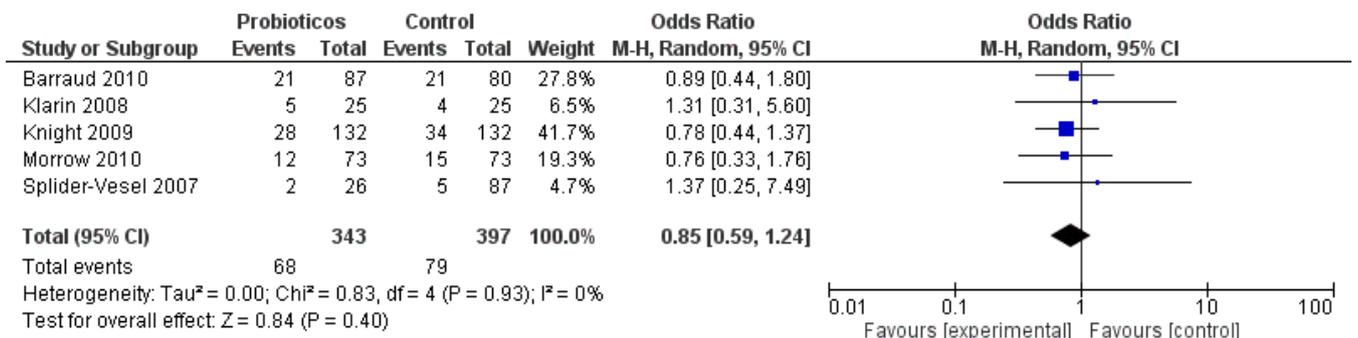


Figura 6 Probióticos vs. control, Outcome 2: Mortalidad en UCI

Mortalidad hospitalaria

Encontramos 5 estudios relevantes (n=703). No se encontró diferencia estadísticamente significativa (p=0.28) entre el grupo tratado con probióticos y el grupo control (OR 0.84, IC 95% 0.60 a 1.16).

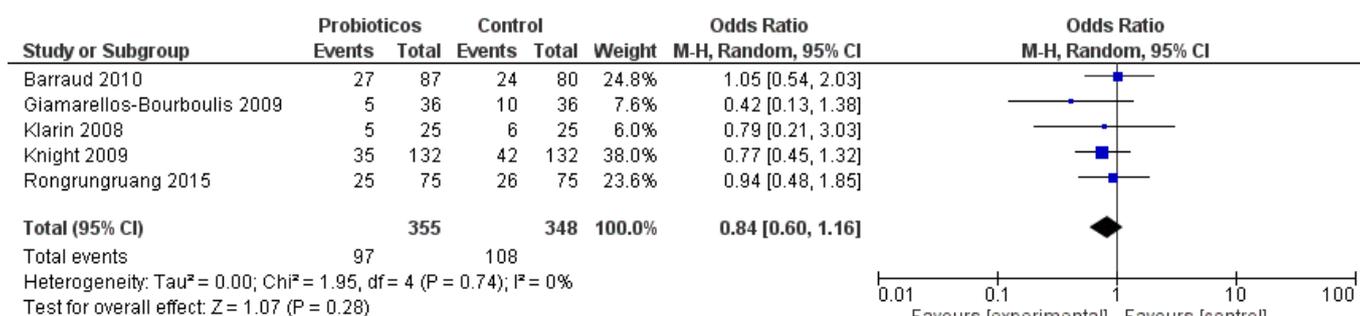


Figura 7 Probióticos vs. control, Outcome 3: Mortalidad hospitalaria

Duración ventilación mecánica

Encontramos 2 estudios relevantes (n= 215). No se encontró diferencia estadísticamente significativa (p=0.34) entre el grupo tratado con probióticos y el grupo control (MD -6.21, IC95% -18.83 a 6.41)

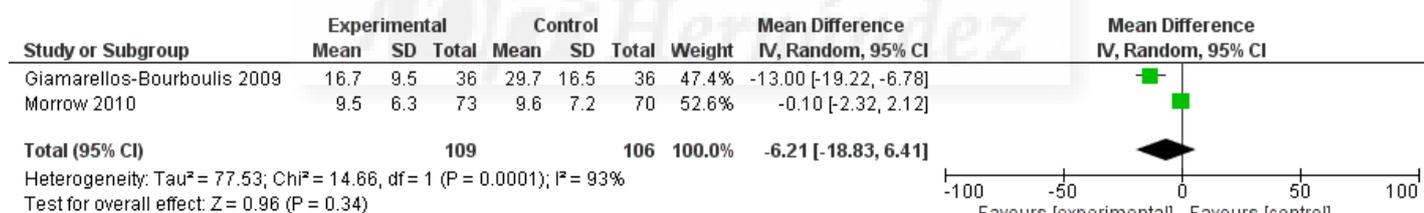


Figura8 Probióticos vs placebo; Outcome 4: duración de la ventilación mecánica

Estancia en UCI

Encontramos 4 estudios relevantes (n=432). No se encontró diferencia estadísticamente significativa (p=0.49) entre el grupo tratado con probióticos y el grupo control (DM -1.77, IC95% -6.77 a 3.24)

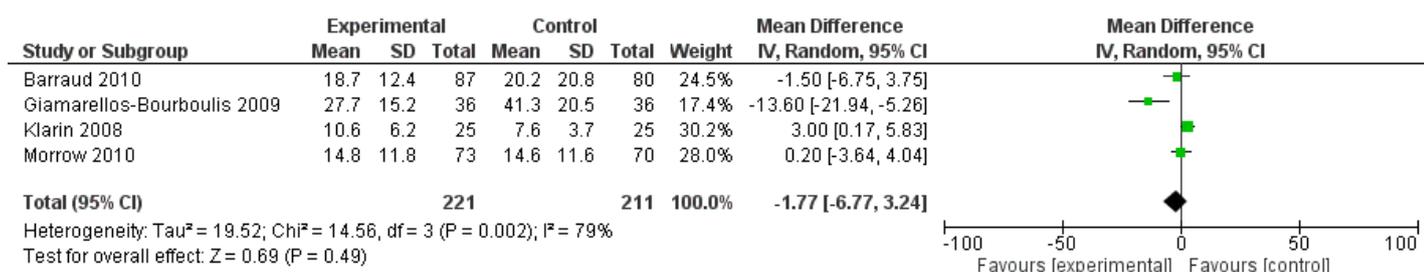


Figura 9: Probióticos vs. placebo Outcome 5: estancia en UCI

Estancia en hospital

Encontramos 2 estudios relevantes (n=305). No se encontró diferencia estadísticamente significativa (p=0.66) entre el grupo tratado con probióticos y el grupo control (DM -0.99, IC95% -5.37 a 3.39).

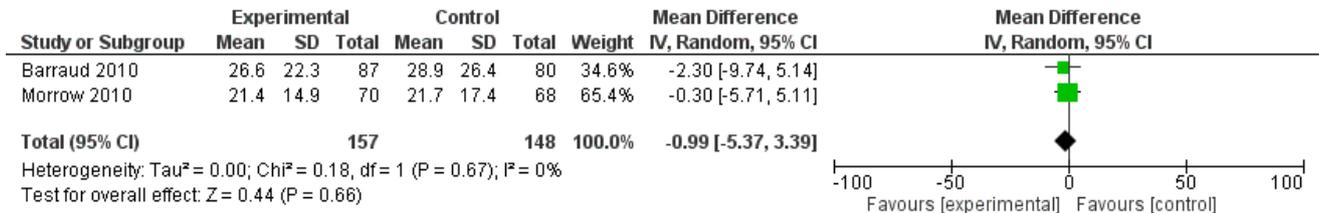


Figura 10: Probióticos vs. placebo. Outcome 7: estancia hospitalaria

Efectos adversos (diarrea)

Encontramos 5 estudios relevantes (n=799). No se encontró diferencia estadísticamente significativa (p=0.40) entre el grupo tratado con probióticos y el grupo control (OR 0.82, IC95% 0.51 a 1.31).

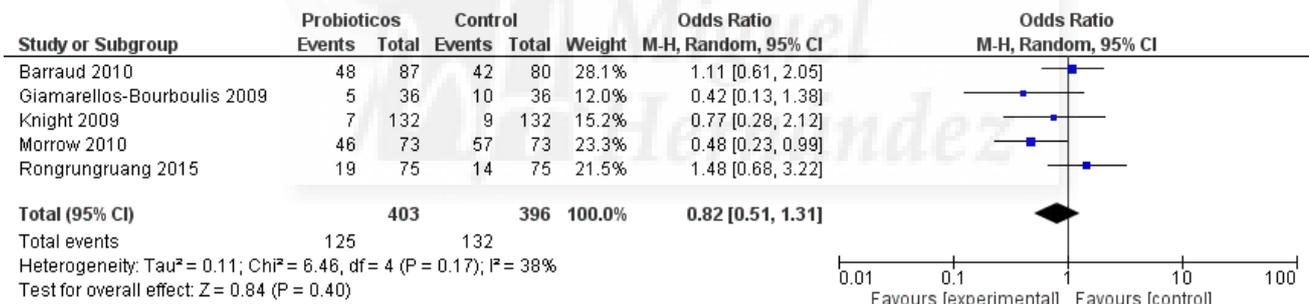


Figura 11: Probióticos vs. placebo. Outcome 8: efectos adversos

Análisis de subgrupos

Riesgo de sesgo

Se realizó un análisis de subgrupos, creando un grupo con los estudios que recibieron una valoración de riesgo de sesgo medio-bajo y otro con los que recibieron una valoración de riesgo alto de sesgo.

En el grupo de bajo riesgo de sesgo encontramos 4 estudios relevantes (n=387). No se encontró diferencia estadísticamente significativa ($p=0.37$) entre el grupo de pacientes tratados con probióticos y el grupo control (OR 0.69, IC95% 0.31 a 1.55).

En el grupo de alto riesgo de sesgo encontramos 5 estudios relevantes (n=821). No se observaron diferencias estadísticamente significativas ($p=0.05$) entre el grupo tratado con probióticos y el grupo control (OR 0.66, IC95% 0.44 a 0.99)

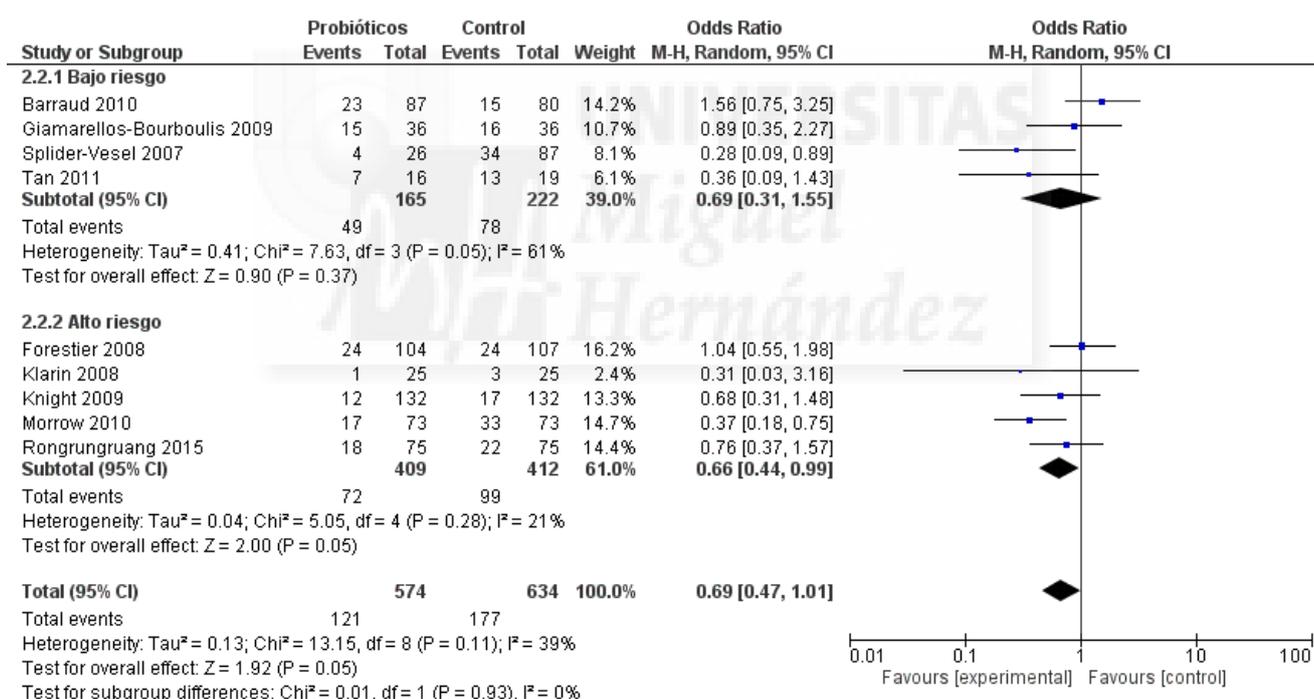


Figura 12: Incidencia de NAV; análisis de subgrupos: riesgo de sesgo

Diferentes probióticos

Se realizó un análisis de subgrupos clasificando los estudios según el probiótico utilizado. Se obtuvieron 5 subgrupos.

En el subgrupo que utilizó *Lactobacillus casei rhamnosus* se identificaron 2 estudios (n=357). No se encontró diferencia estadísticamente significativa (p=0.36) entre el grupo tratado con probióticos y el grupo control (OR 0.63, IC95% 0.23 a 1.73).

En el subgrupo que utilizó *Lactobacillus casei shirota* se identificó un solo estudio (n=150). No se encontró diferencia estadísticamente significativa (p= 0.46) entre el grupo tratado con probiótico y el grupo control (OR 0.76, IC95% 0.37 a 1.57).

En el subgrupo que utilizó *Lactobacillus plantarum* se identificó un solo estudio (n=50). No se diferencia estadísticamente significativa (p=0.32) entre el grupo tratado con probiótico y el control (OR0.31, IC95% 0.03 a 1.10).

En el subgrupo que utilizó *Synbiotic 2000 forte* se identificaron 3 estudios (n=449). No se encontró diferencia estadísticamente significativa (p=0.10) entre el grupo tratado con probiótico y el grupo control (OR 0.61, IC95% 0.33 a 1.10)

En el subgrupo que utilizó *Ergyphillus* se identificó un solo estudio (n=167). No se encontró diferencia estadísticamente significativa (p=0.24) entre el grupo tratado con probióticos y el grupo control (OR 1.58, IC95% 0.75 a 3.25).

En el subgrupo que utilizó una combinación de *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus bulgaricus* y *Streptococcus thermophilus* se identificó un solo estudio (n=35). No se encontró diferencia estadísticamente significativa (p=0.15) entre el grupo tratado con probiótico y el grupo control (OR 0.36, IC95% 0.09 a 1.43).

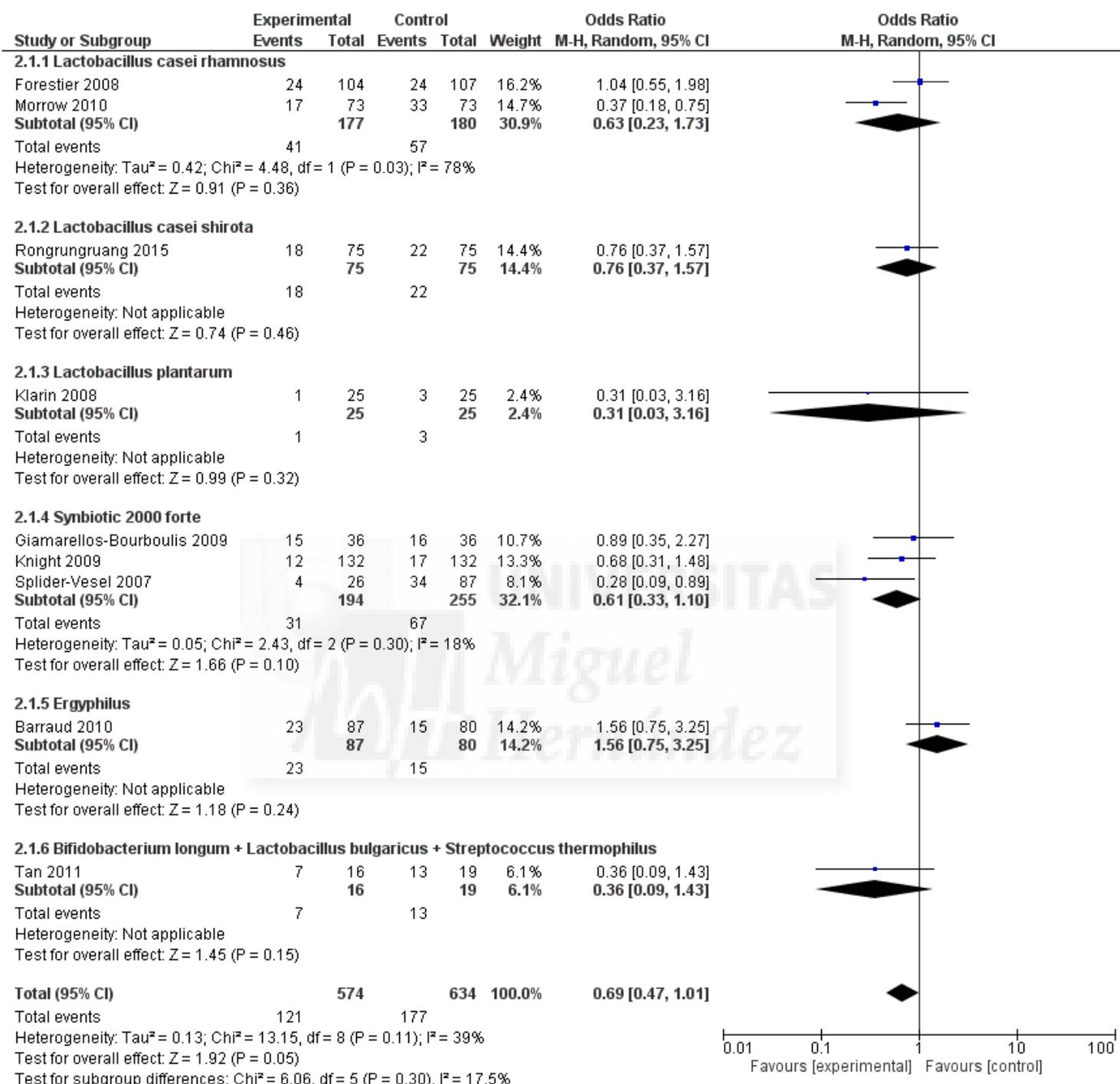


Figura 13: Incidencia de NAV, análisis de subgrupos. Tipo de probiótico

Método de administración

Se hizo un análisis de subgrupos examinando el efecto del diferente método de administración de tratamiento, creando un grupo en el que el tratamiento se suministra solo en la cavidad oral, otro en el que se suministra solo por la sonda nasogástrica y otro en el que se suministra en ambas.

En el grupo en que se administró el tratamiento solo en cavidad gástrica se identificaron 6 estudios (n=862). No se encontró diferencia estadísticamente significativa entre el grupo tratado con probiótico y el grupo control (OR 0.79, IC95% 0.50 a 1.26).

En el subgrupo en que se administró el tratamiento solo en la cavidad oral se identificó un solo estudio (n=50). No se encontró diferencia estadísticamente significativa (p=0.32) entre el grupo tratado con probiótico y el grupo control (OR 0.31, IC95% 0.03 a 3.16).

En el subgrupo en que se administró el tratamiento tanto en cavidad oral como gástrica se identificaron 2 estudios (n=296). No se encontró diferencia estadísticamente significativa (p=0.08) entre el grupo tratado con probiótico y el grupo control (OR 0.69, IC95% 0.47 a 1.01)

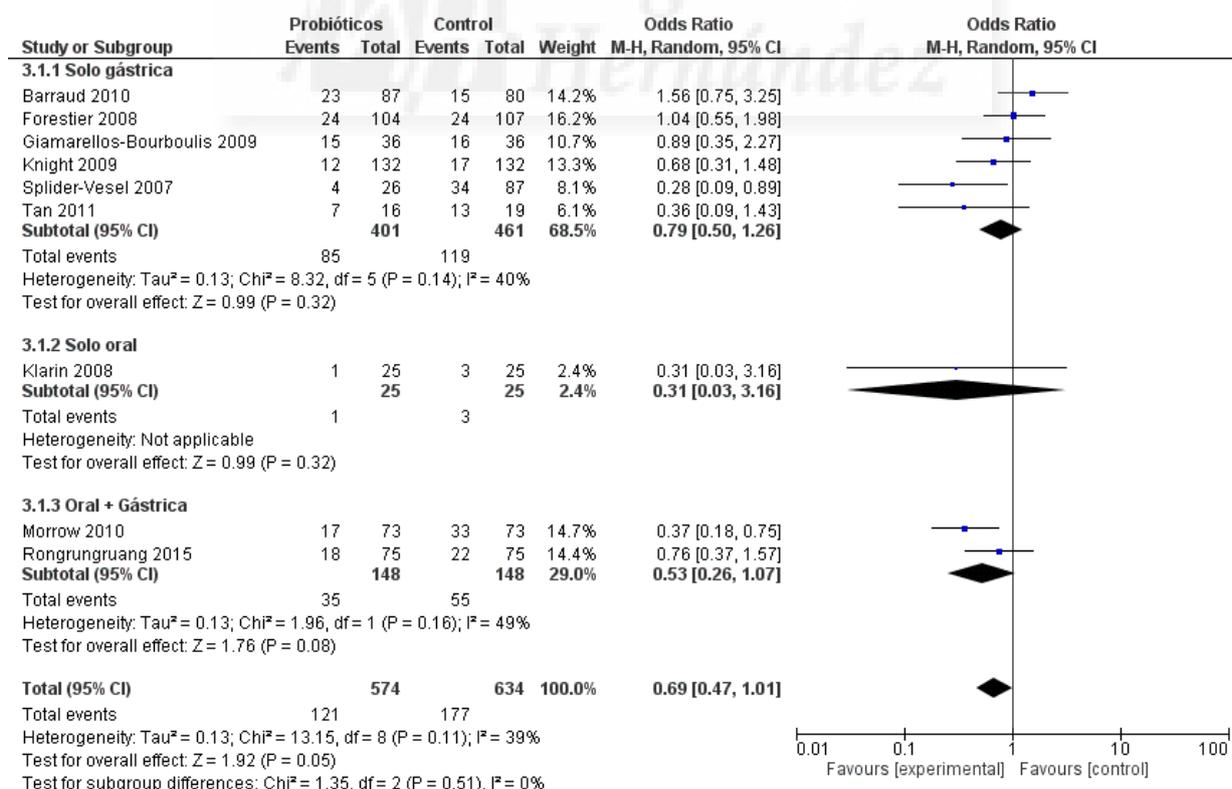


Figura14: Incidencia de NAV: análisis de subgrupos. Vía de administración.

Análisis de sensibilidad

Un estudio (Spindler-Vesel 2007) no dan una información detallada de los criterios diagnósticos de NAV, por lo que se hizo un nuevo análisis quitando este estudio, tras lo cual el análisis del outcome principal (incidencia de NAV) tampoco resultó ser estadísticamente significativo (OR 0.75, IC 95% 0.52 a 1.09).

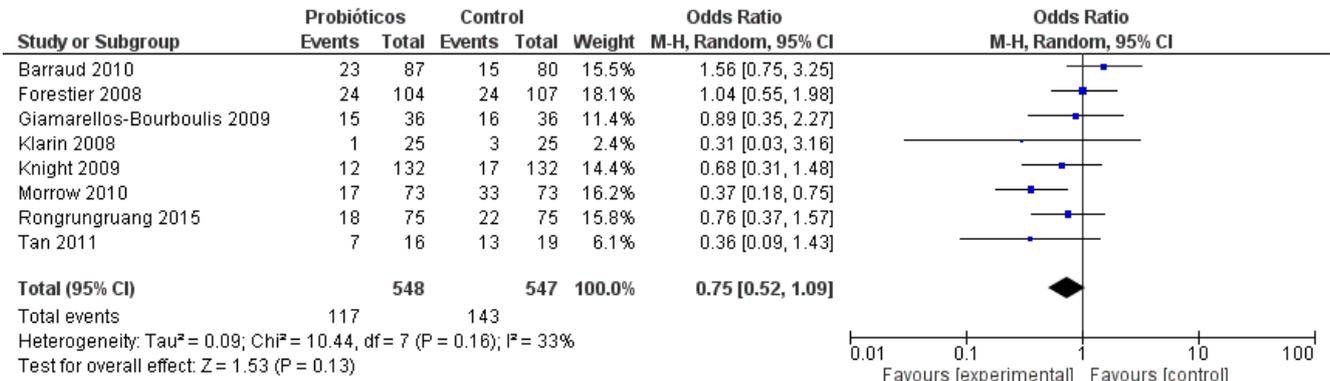


Figura 15: Probióticos vs. control. Outcome: incidencia de NAV; análisis de sensibilidad: exclusión de estudios sin criterios diagnósticos de NAV definidos

En el análisis de riesgo de sesgo algunos estudios obtuvieron riesgo alto de sesgo en algunos ítems. Se realizó un nuevo análisis quitando los estudios que presentaran alto riesgo de sesgo en uno o más ítems. Tras esto el análisis del outcome principal (incidencia de NAV) dejó de ser estadísticamente significativo (OR 0.69, IC 95% 0.31 a 1.55)

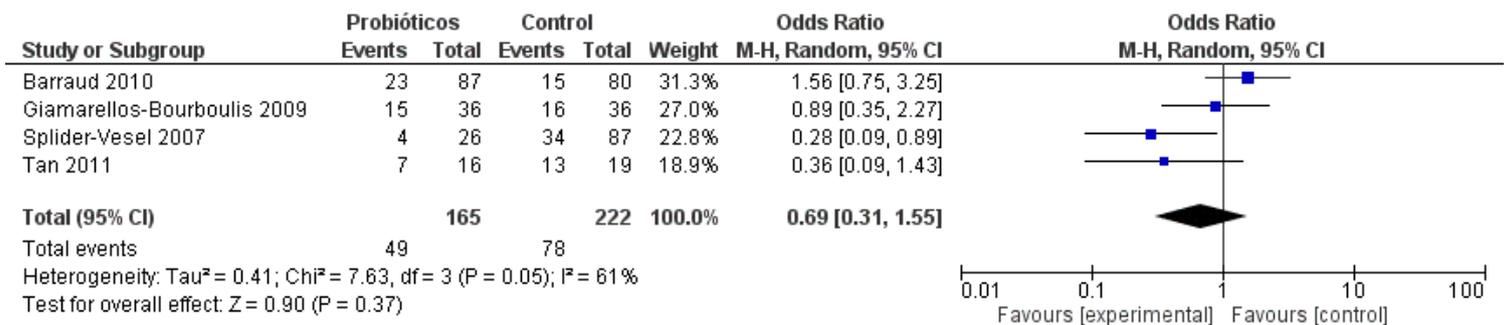


Figura 76: Probióticos vs. control. Outcome: incidencia de NAV. Análisis de sensibilidad: retirados estudios con alto riesgo de sesgo

Por último, se repitió la comparación de probióticos versus placebo para el outcome de incidencia de NAV pero usando un modelo de efectos fijos, tras lo cual apareció una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.02$) entre el grupo tratado con probióticos y el grupo control (OR 0.71, IC95% 0.54 a 0.94).

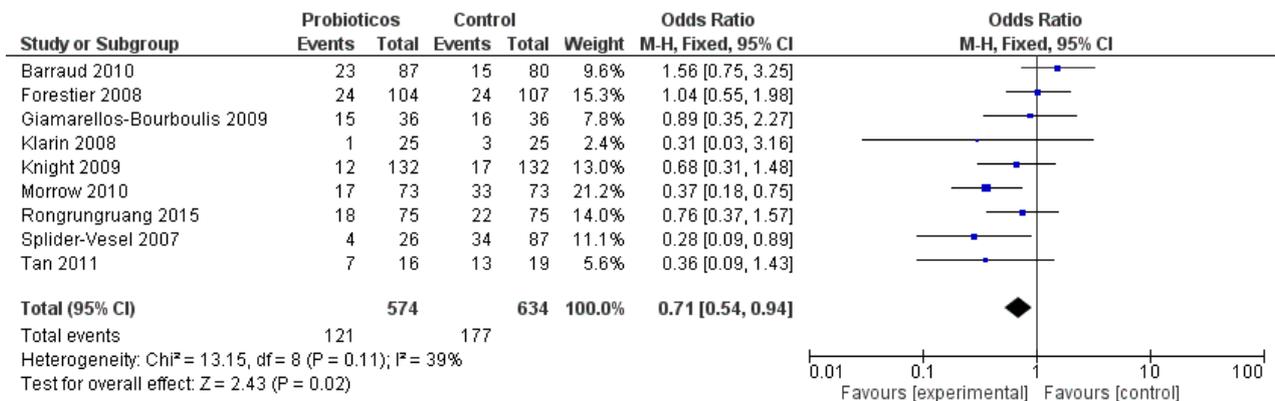


Figura 17: Probióticos vs. control, outcome: incidencia de NAV: modelo de efectos fijos



Tabla “resumen de hallazgos”

Resumen de los resultados :

Probióticos comparado con placebo para neumonía asociada a ventilación mecánica

Paciente o población : pacientes recibiendo ventilación mecánica al menos 48 horas

Intervención : administración de probióticos/simbióticos

Comparación: placebo

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados * (95% CI)		Efecto relativo (95% CI)	Nº de participantes (Estudios)	Calidad de la evidencia (GRADE)	Comentarios
	Riesgo placebo	Riesgo con probióticos				
Incidencia de NAV	Población estudio		OR 0.69 (0.47 a 1.01)	1208 (9 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕○○○ MUY BAJA 122	
	279 por 1000	211 por 1000 (154 a 281)				
	Moderado					
	293 por 1000	223 por 1000 (163 a 295)				
Mortalidad en UCI	Población estudio		OR 0.85 (0.59 a 1.24)	740 (5 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕○○○ MUY BAJA 234	
	199 por 1000	174 por 1000 (128 a 236)				
	Moderado					
	206 por 1000	180 por 1000 (132 a 243)				
Mortalidad en el hospital	Población estudio		OR 0.84 (0.60 a 1.16)	703 (5 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕○○○ MUY BAJA 234	
	310 por 1000	274 por 1000 (213 a 343)				
	Moderado					
	300 por 1000	265 por 1000 (205 a 332)				
Estancia en UCI	La media estancia en UCI fue de 20.9 días	La media estancia en UCI en el grupo de intervención fue 1.77 días menos (6.77 menos a 3.24 más)	-	432 (4 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕○○○ MUY BAJA 2356	

Duración de la ventilación mecánica	La media duración de la ventilación mecánica fue de 19.65 días	La media duración de la ventilación mecánica en el grupo de intervención fue 6.21 días menos (18.83 menos a 6.41 más)	-	215 (2 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕○○○ MUY BAJA 23678
Efectos adversos (diarrea)	Población estudio		OR	799 (5 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕○○○ MUY BAJA 234
	333 por 1000	291 por 1000 (203 a 396)	0.82 (0.51 a 1.31)		
	Moderado				
	278 por 1000	240 por 1000 (164 a 335)			
Estancia en Hospital	La media estancia en Hospital fue de 25.3 días	La media estancia en Hospital en el grupo de intervención fue 0.99 días menos (5.37 menos a 3.39 más)	-	305 (2 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕○○○ MUY BAJA 237

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

CI: Intervalo de confianza; RR: Riesgo relativo; OR: Razón de momios

Grados de evidencia del GRADE Working Group

Calidad alta: Estamos muy seguros que el efecto verdadero es cercano al efecto estimado

Calidad moderada: Estamos moderadamente seguros del efecto estimado: el efecto verdadero es probablemente cercano al efecto estimado, pero existe una posibilidad de que sean sustancialmente diferentes

Calidad baja: Tenemos una seguridad limitada respecto al efecto estimado: el efecto verdadero puede ser sustancialmente distinto al efecto estimado

Calidad muy baja: Tenemos muy poca seguridad del efecto estimado: el efecto verdadero es muy probablemente sustancialmente distinto al efecto estimado

1. Riesgo de sesgo "serio": 5 de los estudios (de los 9 incluidos) presentaron alto riesgo de sesgo
2. Evidencia indirecta "muy serio": todos los estudios utilizan una formulación de probióticos diferente, tienen placebos diferentes y solo en 4 la incidencia de NAV es el outcome principal
3. Imprecisión "serio": el intervalo de confianza de 95% incluye el beneficio, no efecto y el daño
4. Riesgo de sesgo "muy serio": 3 de los estudios (de los 5 incluidos) tienen un nivel alto de riesgo de sesgo
5. Riesgo de sesgo "serio": 2 de los estudios (de los 4 incluidos) tienen un nivel alto de riesgo de sesgo
6. Inconsistencia "serio": heterogeneidad considerable (I² más de 50%)
7. Riesgo de sesgo "serio": 1 de los estudios (de los 2 incluidos) tiene un nivel alto de riesgo de sesgo

Se realizó una tabla de “summary of findings” para plasmar de forma más ilustrativa y clara información clave sobre la calidad de la evidencia y la magnitud del efecto de la intervención de todos los outcomes evaluados.

Para la evaluación de la calidad de la evidencia se utilizó la metodología GRADE, que divide la calidad de la evidencia en 4 escalones, calidad muy baja, calidad baja, calidad moderada y calidad alta.

Los estudios incluidos son ensayos clínicos aleatorizados, por lo cual para todos los outcomes se parte de una calidad de la evidencia alta.

Se degrada la calidad de la evidencia según presenten los estudios riesgo de sesgo, exista inconsistencia, obtención de la evidencia mediante datos indirectos, exista imprecisión o se sospeche sesgo de publicación.

En cuanto al riesgo de sesgo, se tuvo que degradar la calidad de la evidencia en todos los outcomes. El riesgo de sesgo medio de todos los estudios era “medio” o “bajo” pero varios de los estudios presentaban un riesgo de sesgo “alto” en uno o más de los ítems evaluados, lo que suponía un riesgo de sesgo importante, degradándose la calidad de la evidencia en 1 punto en todos los outcomes.

En cuando a la inconsistencia, si revisamos los resultados del meta-análisis podemos observar que los outcomes que evalúan la estancia en UCI y la duración de la ventilación mecánica presentan una alta heterogeneidad, con una I² del 79% y 93% respectivamente. Esto supone una inconsistencia muy importante, degradándose la calidad de la evidencia en 2 puntos en estos dos outcomes.

En cuando a la obtención de evidencia mediante datos indirectos, se observa desde el principio que todos los estudios utilizan un tipo diferente de probiótico y diferentes formulaciones de placebos. Además cada estudio tiene diferentes outcomes, siendo la NAV el outcome principal en solo 4 de ellos. El uso de diferentes probióticos no ha mostrado que varíe el resultado del estudio en el análisis de subgrupos, aun así esto supone que nos encontramos ante una evidencia indirecta importante y se tuvo que degradar la calidad en 2 puntos a todos los outcomes.

Se realizó un funnel plot que no mostró aparente sesgo de publicación.

En cuanto a la imprecisión, se observa que en todos los outcomes el intervalo de confianza del 95% abarca tanto el beneficio, el daño como el no efecto. Esto supone una imprecisión importante y se degradó la calidad de la evidencia en 1 punto a todos los outcomes.

Teniendo en cuenta esto, el estudio aporta una calidad de la evidencia muy baja según los niveles de calidad GRADE, lo cual se traduce en que es muy probable que el efecto estimado sea diferente al efecto real.

DISCUSIÓN

El resultado general de esta revisión no muestra beneficio en el uso de probióticos para la prevención de la neumonía asociada a ventilación mecánica en comparación con un placebo. La mortalidad, tanto en UCI como hospitalaria tampoco mostró diferencias significativas entre ambos grupos.

Se realizaron varios análisis de subgrupo para evaluar la presencia de factores de confusión, creando subgrupos según el riesgo de sesgo de los estudios, la vía de suministro del probiótico y el tipo de probiótico.

Realizando un análisis separando los estudios según tuvieran alto riesgo de sesgo o riesgo de sesgo medio-bajo tampoco se obtuvieron resultados estadísticamente significativos. En el análisis realizado creando grupos según el tipo de probiótico utilizado en el estudio tampoco mostró ningún resultado estadísticamente significativo. El análisis en el que se establecieron subgrupos según el método de suministro de los probióticos no mostró ningún resultado estadísticamente significativo.

Es importante tener en cuenta que los análisis de subgrupo tienen un carácter observacional y que el tamaño de la muestra de los subgrupos era muy pequeño, por lo tanto, estos resultados se deben interpretar con mucha cautela.

Se realizaron análisis de sensibilidad, excluyendo el único estudio que no daba una definición clara de NAV, un segundo excluyendo los estudios con alto riesgo de sesgo y un tercero haciendo el análisis de la incidencia de NAV usando un método de efectos fijos. El análisis de la incidencia de NAV mediante un modelo de efectos fijos si resultó estadísticamente significativo, pero dadas las diferencias existentes entre los estudios no sería adecuado usar este método. Esto muestra que los resultados obtenidos son poco sensibles.

En resumen, la evidencia obtenida no sugiere que los probióticos estén relacionados con una disminución de la incidencia de NAV, pero la calidad de esta evidencia es baja, por lo tanto el efecto real podría ser muy diferente. Basándonos en esto, con los resultados de esta meta-análisis no se podría justificar el uso rutinario de probióticos, pero se debe trabajar en la obtención de evidencia de mayor calidad, realizando ensayos clínicos aleatorizados de mayor tamaño y a mayor escala. No fue posible realizar un análisis de subgrupos según el tipo de pacientes, dado que cada estudio fue realizado en un tipo de UCI distinto y con distintos criterios de inclusión y no se podrían hacer grupos, cada

estudio aparecería por separado. Este podría ser un punto en el que trabajar, intentando identificar poblaciones que se puedan beneficiar del uso de probióticos.



ANEXO 1: CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS

- Barraud 2010

Métodos	Randomizado, doble ciego, controlado con placebo	
Participantes	<p>N = 167</p> <p>Unidad de cuidados intensivos en un hospital de Francia</p> <p>Inclusión: pacientes adultos intubados sometidos a ventilación mecánica al menos 48 horas</p> <p>Exclusión: menores de 18 años, VM durante menos de 48 horas, embarazo, inmunosupresión, síndrome de intestino corto, estar incluido en otro estudio, re-admisión en UCI</p>	
Intervenciones	<p>Grupo intervención: 5 cápsulas de Ergyphilus® (<i>Lactobacillus rhamnosus</i>, <i>Lactobacillus casei</i>, <i>Lactobacillus acidophilus</i> and <i>Bifidobacterium bifidum</i>) una vez al día diluido en 20 ml de agua administrados por la sonda nasogástrica durante todo el periodo de intubación y 2 días más tras el weaning.</p> <p>Grupo control: cápsulas de placebo que solo contienen el excipiente</p>	
Outcomes	<p>Primario: mortalidad a los 28 días</p> <p>Secundarios: mortalidad a 90 días, resolución del fallo orgánico, aparición de infecciones en UCI, duración de la estancia en UCI y hospital.</p>	
Notas	<p>Definición de NAV: nuevo infiltrado persistente en la radiografía de tórax asociado con al menos uno de los siguientes: secreciones traqueales purulentas, temperatura de más de 38'3°C, leucocitosis, cultivo de lavado bronquioalveolar positivo (más de 104 unidades formadoras de colonias (CFU)s/ml)</p>	
Riesgo de sesgo		
Sesgo	Juicio del autor	Argumentos para la decisión
Generación aleatoria de secuencia (sesgo de selección)	Bajo	Asignación aleatoria hecha por el farmacéutico en un ratio de 1:1 al grupo de probióticos o al de placebo utilizando una tabla de aleatorización oculta.
Ocultación de la	Bajo	Asignación aleatoria hecha por el

asignación (sesgo de selección)		farmacéutico en un ratio de 1:1 al grupo de probióticos o al de placebo utilizando una tabla de aleatorización oculta.
Enmascaramiento de personal y participantes (sesgo de realización)	Bajo	Los participantes, el cuidador, los evaluadores de resultados y el investigador permanecían ciegos (obtenido del registro del estudio en http://clinicaltrials.gov/). Los dos preparados eran idénticos en apariencia, peso, olor, sabor, consistencia y embalaje.
Enmascaramiento del análisis de resultados (sesgo de detección)	Bajo	Los evaluadores de resultados permanecían ciegos.
Datos incompletos (sesgo de atrición)	Bajo	Todos los pacientes completaron el periodo de tratamiento y ninguno se perdió en el seguimiento.
Publicación selectiva (sesgo de publicación)	Indeterminado	No se especifica en el estudio, no aparece ninguno buscando en clinicaltrials.gov
Otros sesgos: financiación	Bajo	No se detecta ninguno

- Forestier 2008

Métodos	Randomizado, doble ciego, controlado con placebo
Participantes	<p>N = 236</p> <p>UCI de 17 camas en el hospital universitario de Clermont-Ferand</p> <p>Inclusión: adultos que permanecen más de 48 horas en UCI y requieren sondaje nasogástrico.</p> <p>Exclusión: menores de 18 años, inmunosupresión, sangrado gastrointestinal, contraindicación para nutrición enteral, aislamiento de <i>P. aeruginosa</i> en aspirados gástricos o tracto respiratorio en los primeros 4 días después del ingreso.</p>
Intervenciones	Grupo intervención: <i>L. casei rhamnosus</i> (109 UFC) dos veces al día

	<p>suministrados por SNG o por vía oral desde el 3r día de ingreso hasta el alta o fallecimiento.</p> <p>Control: medio de cultivo sin bacterias, mismo método de suministro.</p>
Outcomes	<p>Primario: tiempo hasta la aparición de <i>P. aeruginosa</i> en cultivos</p> <p>Secundarios: tiempos de infección o colonización de <i>P. aeruginosa</i> del tracto respiratorio o digestivo, número de pacientes con colonización gástrica persistente tras el tratamiento con el <i>L. casei rhamnosus</i></p>
Notas	<p>Definición de NAV: de acuerdo con la definición del US Centers for Disease Control and Prevention's National Healthcare Safety Network. Requiere la presencia de al menos 1 muestra positiva de cepillado bronquial, catéter telescópico o mini BAL (> 10³ CFUs/ml) o aspirado endotraqueal (> 10⁵ CFUs/ml); también requiere la aparición de un nuevo infiltrado parenquimatoso en radiografía de tórax y uno de los siguientes: producción de esputo purulento, fiebre de más de 38.5°C, hemocultivos positivos sin otro foco que no sea respiratorio, y BAL con más de 5% de células con bacterias intracelulares.</p>

Riesgo de sesgo

Sesgo	Juicio del autor	Justificación
Generación aleatoria de secuencia (sesgo de selección)	Bajo	La aleatorización en cada grupo se realiza utilizando una secuencia aleatoria generada por ordenador. La asignación se realiza mediante sobres numerados de 1 a 400 con las letras A o B.
Ocultación de la asignación (sesgo de selección)	Bajo	La aleatorización en cada grupo se realiza utilizando una secuencia aleatoria generada por ordenador. La asignación se realiza mediante sobres

		numerados de 1 a 400 con las letras A o B.
Enmascaramiento de personal y participantes (sesgo de realización)	Indeterminado	Se indica que es un estudio doble ciego pero no se especifica como se realiza el enmascaramiento
Enmascaramiento del análisis de resultados (sesgo de detección)	Indeterminado	Se indica que es un estudio doble ciego pero no se especifica como se realiza el enmascaramiento
Datos incompletos (sesgo de atrición)	Bajo	Cito literalmente el texto "3 patients were excluded from analysis because of "P. aeruginosa within 4 days of admission"
Publicación selectiva (sesgo de publicación)	Indeterminado	No se especifica, no se encuentra ninguno revisando en clinicaltrials.gov
Otros sesgos: financiación	Alto	Fondos obtenidos de "The pharmaceutical company Lyocentre SA"

- Giammarellos-Bourboulis 2009

Métodos	Randomizado, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo
Participantes	<p>N = 72</p> <p>5 UCIs quirúrgicas de los hospitales de cuidados terciarios de la Universidad de Thessalomiki University's y el 424th Military Hospital de Grecia</p> <p>Inclusión: pacientes traumáticos con daño en múltiples órganos que precisan intubación orotraqueal de urgencia y soporte ventilatorio, con ingreso en UCI.</p> <p>Exclusión: pacientes con cualquier hospitalización en los 60 días</p>

	previos.	
Intervenciones	Grupo intervención: formula Synbiotic 2000 FORTE diluida en 100ml de agua suministrado por SNG o gastrostomía una vez al día durante 15 días Control group: dosis idénticas de placebo con el mismo método de administración.	
Outcomes	Primario: sepsis Secundario: estancia en UCI, días de ventilación mecánica, recuento de leucocitos, valores de PCR, bacteriemia primaria, NAV, mortalidad hospitalaria, cultivo de orina	
Notas	Definición de NAV: consolidación nueva o persistente en radiografía de tórax, secreción traqueobronquial purulenta	
Riesgo de sesgo		
Sesgo	Juicio del autor	Argumentos para la decisión
Generación aleatoria de secuencia (sesgo de selección)	Indeterminado	Se dice que es un estudio controlado con placebo y aleatorizado pero no se dan detalles de la apariencia del placebo ni del sistema de aleatorización
Ocultación de la asignación (sesgo de selección)	Indeterminado	Se dice que es un estudio controlado con placebo y aleatorizado pero no se dan detalles de la apariencia del placebo ni del sistema de aleatorización
Enmascaramiento de personal y participantes (sesgo de realización)	Indeterminado	Los pacientes del grupo placebo reciben dosis idénticas de un polímero de glucosa en polvo, no se dan más características
Enmascaramiento del análisis de resultados (sesgo de análisis)	Indeterminado	Se dice que es un estudio doble ciego, pero no se especifica el sistema de enmascaramiento.

de detección)		
Datos incompletos (sesgo de atrición)	Bajo	No se detecta ninguno
Publicación selectiva (sesgo de publicación)	Indeterminado	No se especifica en el texto, no se encuentra ninguno revisando en clinicaltrials.gov
Otros sesgos: financiación	Bajo	No se detecta ninguno

- Klarin 2008

Métodos	Estudio piloto abierto, randomizado, controlado
Participantes	<p>N = 50</p> <p>1 UCI del departamento de anestesiología y cuidados intensivos del University Hospital, Lund, en Suecia</p> <p>Inclusión: 18 años o más, enfermos críticos con ventilación y circulación estabilizadas</p> <p>Exclusión: pacientes inestables, pre-mortem, diagnosticados de neumonía al ingreso, con afectación de huesos faciales o base de cráneo, presencia de úlceras orales, inmunodeficiencias, portadores de VIH o hepatitis vírica.</p>
Intervenciones	<p>Grupo intervención: Lp299 aplicado en la mucosa de la cavidad oral tras lavados con agua carbonatada. Se usa una solución de 10 ml con 1010 CFUs de Lp299</p> <p>Grupo control: tratados de acuerdo con los protocolos del departamento: dientes lavados con pasta de dientes, mucosas orales lavadas con una solución de 1mg/ml de clorhexidina</p>
Outcomes	<p>Primario: incidencia de NAV</p> <p>Secundarios: mortalidad en UCI, mortalidad hospitalaria, estancia en UCI, días de VM</p>
Notas	Definición de NAV: infiltrado pulmonar nuevo, persistente o

	progresivo en radiografía de tórax con al menos 3 de estos criterios: aspirado traqueal purulento, cultivos de aspirado traqueal positivos tras 48 horas de VM, temperatura de más de 38° o menos de 35°, leucocitos mayores de 12.000 o menos de 3.000	
Riesgo de sesgo		
Sesgo	Juicio del autor	Argumentos para la decisión
Generación aleatoria de secuencia (sesgo de selección)	Indeterminado	Se dice que es aleatorizado controlado con placebo pero no se especifica el método seguido.
Ocultación de la asignación (sesgo de selección)	Indeterminado	No queda claro
Enmascaramiento de personal y participantes (sesgo de realización)	Indeterminado	No queda claro
Enmascaramiento del análisis de resultados (sesgo de detección)	Bajo	Cultivos tomados de la orofaringe y tráquea se enviaban enmascarados al laboratorio de investigación
Datos incompletos (sesgo de atrición)	Indeterminado	Citamos directamente el texto: "After screening, 50 patients were included in the study. Consent was withdrawn by two patients and another 3 were transferred to other ICUs shortly after inclusion. For 1 patient in the control group, samples were obtained only at inclusion. Altogether, 23 patients in the Lp group and 21

		in the control group completed the study”
Publicación selectiva (sesgo de publicación)	Indeterminado	No queda claro en el texto, no aparece ninguno revisando en clinicaltrials.gov
Otros sesgos: financiación	Alto riesgo	Obtención de fondos de la Scandinavian Society for Antimicrobial Chemotherapy Foundation; Probi AB,

- Knight 2009

Métodos	Aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo
Participantes	N = 264 UCI de 14 camas de un hospital Universitario terciario de Reino Unido Criterios de inclusión: pacientes intubados con ventilación mecánica al menos 48 horas, sin contraindicaciones para la nutrición enteral Criterios de exclusión: menores de 16 años, inmunosupresión, embarazo, traslado desde otro hospital, intubación tras más de 24 horas en UCI, participación en otro estudio
Interventions	Grupo intervención: al menos 2 días (4 dosis en 48 horas) de Synbiotic 2000 FORTE®, 2 veces al día. Synbiotic 2000 FORTE® contiene <i>Pediococcus pentosaceus</i> , <i>Leuconostoc mesenteroides</i> , <i>Lactobacillus paracasei</i> subsp <i>paracasei</i> y <i>Lactobacillus plantarum</i> como probióticos y beta-glucano, inulina y pectina como prebióticos Grupo control: placebo basado en celulosa cristalina
Outcomes	Primario: incidencia de NAV Secundarios: flora orofaríngea, duración de estancia en UCI, mortalidad en UCI, mortalidad hospitalaria, días de ventilación

	mecánica	
Notes	<p>Definición de NAV: nuevo infiltrado progresivo o persistente en radiografía de tórax más al menos 2 de los siguientes: temperatura de más de 38°C, leucocitosis (más de 12.000) o leucopenia (menos de 3.000), secreciones traqueobronquiales purulentas.</p> <p>En todos estos casos se tomaban cultivos de aspirado traqueal y BAL y se confirmaba si un intensivista y un microbiólogo cegado estaban de acuerdo en el diagnóstico. La neumonía se clasificaba como NAV si se producía al menos 48 horas después de la intubación.</p>	
Riesgo de sesgo		
Sesgo	Juicio del autor	Argumentos para la decisión
Generación aleatoria de secuencia (sesgo de selección)	Bajo	Pacientes asignados a una mezcla de simbiótico o a un placebo según el contenido de sobres opacos, sellados y numerados secuencialmente que se asignan de forma aleatoria
Ocultación de la asignación (sesgo de selección)	Bajo	Pacientes asignados a una mezcla de simbiótico o a un placebo según el contenido de sobres opacos, sellados y numerados secuencialmente que se asignan de forma aleatoria
Enmascaramiento de personal y participantes (sesgo de realización)	Bajo	El paciente, los investigadores del estudio, el personal médico/enfermería que proporcionan los cuidados permanecieron ciegos a la asignación del tratamiento.
Enmascaramiento	Bajo	El paciente, los investigadores

del análisis de resultados (sesgo de detección)		del estudio, el personal médico/enfermería que proporcionan los cuidados permanecieron ciegos a la asignación del tratamiento.
Datos incompletos (sesgo de atrición)	Alto	5 pacientes fueron excluidos por "retirada del consentimiento" por lo que se hizo un análisis de una N de 259
Publicación selectiva (sesgo de publicación)	Indeterminado	No queda claro en el texto, no se encuentra ninguno revisando en clinicaltrials.gov
Otros sesgos: financiación	Alto	Origen de los fondos: Special trustees fund, Nottingham NHS trust. Medipharm (suministraba gratuitamente el probiótico)

- Morrow 2010

Metodos	prospectivo, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo
Participantes	<p>N = 146</p> <p>Hospital universitario de 325 camas que da tratamiento a pacientes traumatológicos.</p> <p>Inclusión: adultos de al menos 19 años (Mayoría de edad en Nebraska) se incluían si el investigador principal y el médico que les trata estaban de acuerdo en que había una probabilidad del 95% de que el paciente fuera a requerir ventilación mecánica durante al menos 72 horas.</p> <p>Exclusión: paciente con sospecha de posible iatrogenia por probióticos, embarazo, inmunosupresión, prótesis cardíacas, traumatismo cardíaco, historia de fiebre reumática, endocarditis o alguna anomalía cardíaca congénita, daño intestinal o cirugía</p>

	durante el presente ingreso, lesión de mucosa orofaríngea, traqueostomía. También se excluían si no se conseguía consentimiento informado para administrar la primera dosis en las primeras 24 horas de intubación.	
Interventions	<p>Grupo intervención: 2 x 10⁹ UFC de <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG dos veces al día. El contenido de una capsula con 10⁹ UFC de Lactobacillus se diluían en un lubricante quirúrgico de base agua y se suministraban como pomada por la orofaringe. El contenido de una segunda cápsula con 10⁹ UFC de Lactobacillus se diluían en agua estéril y se daban por la sonda nasogástrica.</p> <p>Grupo control: se usaba el mismo método para suministrar el contenido de cápsulas con la misma apariencia que contienen inulina.</p>	
Outcomes	<p>Primario: NAV con confirmación microbiológica basada en cultivos cuantitativos de BAL con al menos 10⁴ UFC/ml en pacientes intubados durante 48 horas o más.</p> <p>Secundario: mortalidad, tiempo de aparición de NAV, duración de la ventilación mecánica, estancia en UCI y en el hospital, diarrea asociada a <i>clostridium difficile</i>, otra diarrea, consumo de antibióticos y gastos del hospital.</p>	
Notes	<p>Definición of NAV: según los criterios del American College of Chest Physicians (ACCP) se tomaban cultivos cuantitativos de las vías aéreas distales mediante BAL usando un catéter protegido. Se requiere un infiltrado nuevo, persistente en las radiografías con 2 o 3 de los siguientes: fiebre (más de 38.5°C o menos de 35°C), leucocitosis (más de 10.000 o menos de 3.000) y esputo purulento.</p>	
Riesgo de sesgo		
Sesgo	Juicio del autor	Argumentos para la decisión
Generación aleatoria de secuencia (sesgo de	Bajo	Pacientes asignados aleatoriamente en un ratio de 1:1 en grupos de tratamiento

selección)		utilizando aleatorización por bloques (n de 4 en cada bloque)
Ocultación de la asignación (sesgo de selección)	Indeterminado	No queda claro en el estudio
Enmascaramiento de personal y participantes (sesgo de realización)	Bajo	Investigadores, enfermeras, clínicos y personal de laboratorio permanecieron cegados a la asignación por grupos.
Enmascaramiento del análisis de resultados (sesgo de detección)	Bajo	Investigadores, enfermeras, clínicos y personal de laboratorio permanecieron cegados a la asignación por grupos.
Datos incompletos (sesgo de atrición)	Alto	8 pacientes fueron excluidos por retirada del consentimiento o criterios de exclusión y al final se incluyó en el análisis una N de 138
Publicación selectiva (sesgo de publicación)	Indeterminado	No queda claro en el texto, no se encuentra ninguno revisando en clinicaltrials.gov
Otros sesgos: financiación	Bajo	Obtención de fondos: beca de NIH, del Creighton University Health Futures Foundation (L.E.M.) y el Barnes-Jewish Hospital Foundation

Methods	Prospectivo, aleatorizado, abierto, controlado con placebo	
Participantes	<p>N=150</p> <p>Hospital terciario de 2300 camas en el hospital Universitario de Bangkok</p> <p>Inclusión: adultos hospitalizados que se espera que reciban ventilación mecánica durante al menos 72 horas</p> <p>Exclusión: menores de 18 años, neumonía en el momento del ingreso</p>	
Interventions	<p>Intervención: 80ml que contienen 8 x 10⁹ UFC de <i>Lactobacillus casei</i> (cepa shirota), aplicados en la mucosa oral una vez al día con 80ml adicionales 1 vez al día por sonda nasogástrica.</p> <p>Control: sin intervención adicional</p>	
Outcomes	<p>Primario: incidencia de NAV</p> <p>Secundario: estancia en hospital, mortalidad, incidencia de diarrea, presencia de bacterias resistentes en muestras rectales y orofaríngeas.</p>	
Notes	<p>Diagnóstico de NAV: infiltrado nuevo, persistente o progresivo visible en radiografía de tórax con al menos 3 de estos 4 criterios: temperatura mayor de 38° o menor de 35'5°, leucocitosis (más de 10.000) o leucopenia (menos de 3.000), aspirado traqueal purulento</p>	
Riesgo de sesgo		
Sesgo	Juicio del autor	Argumentos para la decisión
Generación aleatoria de secuencia (sesgo de selección)	Indeterminado	Se dice que el estudio es aleatorizado pero no se especifica el método de aleatorización
Ocultación de la	Alto	Estudio abierto

asignación (sesgo de selección)		
Enmascaramiento de personal y participantes (sesgo de realización)	Alto	Estudio abierto
Enmascaramiento del análisis de resultados (sesgo de detección)	Alto	Estudio abierto
Datos incompletos (sesgo de atrición)	Bajo	Todos los pacientes finalizaron el estudio
Publicación selectiva (sesgo de publicación)	Indeterminado	No especificado, no se encuentra ninguno revisando clinicaltrials.gov
Otros sesgos: financiación	Bajo	No se observa

- Splinder-Vesel 2007

Métodos	Prospectivo, aleatorizado, ciego simple, estudio con múltiples grupos de tratamiento
Participantes	N = 113 UCI quirúrgica de 20 camas en un hospital universitario de Ljubljana, Slovenia Inclusión: paciente con múltiples lesiones con al menos 4 días de estancia en UCI Exclusión: no especificado
Intervenciones	4 brazos de tratamiento: 1.Nutricomp standard (B.Braun) 3.7 g proteínas, 13.7 g carbohidratos, 3.3 g lípidos per 100ml. Osmolaridad 240 mOsm/L combinado con un

	<p>suplemento de un simbiótico consistente en 1010 <i>Pediococcus pentosaceus</i> 5-33:3, 1010 <i>Lactococcus raffinolactis</i> 32-77:1, 1010 <i>Lactobacillus paracasei subsp paracasei</i> 19, 1010 <i>Lactobacillus plantarum</i> 2362 y 2.5 g o de cada una de las siguientes fibras: glucano, inulina, pectina y almidón resistente (Synbiotic 2000) disuelto en 100ml de agua estéril.</p> <p>2. Alitraq 5.25 g proteínas, 16.5 g carbohidratos, 1.55 g lípidos y 1.55 g glutamina, 446 mg arginina, 154 mg ácido linolénico por 100 ml. Osmolaridad 480 mOsm/L</p> <p>3. Nova Source 4.1 g proteínas, 14.4 g carbohidratos, 3.5 g lípidos, 2.2 g fibras fermentables por 100 ml. Osmolaridad 228 mOsm/L, n = 29</p> <p>4. Nutricomp peptide: 4.5 g proteína hidrolizada, 16.8 g carbohidratos, 1.7 g lípidos por 100 ml. Osmolaridad 400 mOsm/L</p>	
Outcomes	<p>Primario: permeabilidad intestinal</p> <p>Secundario: tasa de infección, mortalidad, estancia en UCI, días de ventilación mecánica, incidencia de fallo multiorgánico</p>	
Notas	No se especifica la definición de NAV	
Riesgo de sesgo		
Sesgo	Juicio del autor	Argumentos para su decisión
Generación aleatoria de secuencia (sesgo de selección)	Bajo	Aleatorizado. Cito el texto: “using closed envelopes, patients were randomly allocated into 4 groups at the beginning of the study”
Ocultación de la asignación (sesgo de selección)	Bajo	Aleatorizado. Cito el texto: “using closed envelopes, patients were randomly allocated into 4 groups at the beginning of the study”
Enmascaramiento de personal y participantes (sesgo de realización)	Bajo	Ciego simple. Cito el texto: “investigators were blinded to study groups”

Enmascaramiento del análisis de resultados (sesgo de detección)	Indeterminado	No queda claro
Datos incompletos (sesgo de atrición)	Indeterminado	Cito el texto: “One hundred thirty-two patients were initially considered for the study. Eight patients died before the fourth day, 9 were discharged from the ICU during the first 48 hours after admission, whereas informed consent was not obtained for 2 patients. Therefore, 113 patients (88 men and 25 women) were included in the final analysis” (p121). Unclear whether the N = 132 referred to were randomized
Publicación selectiva (sesgo de publicación)	Indeterminado	No se observa revisando clinicaltrials.gov
Otros sesgos: financiación	No se detecta	Financiación: beca del Ministry of Science of Republic of Slovenia

- Tan 2011

Methods	Prospectivo, aleatorizado, ciego simple, estudio piloto de brazos paralelos
Participantes	N = 52 (usamos datos solo de los pacientes sometidos a ventilación mecánica, n relevante = 35) UCI de neurocríticos de 6 camas, Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong, China Inclusión: lesión cerrada en cráneo, admisión en las primeras 24 horas

	<p>del traumatismo, GCS entre 5 y 8, con edades entre 18 y 60, que puedan ser alimentados por sonda nasogástrica en las primeras 48 horas de admisión</p> <p>Exclusión: enfermedades digestivas, hematológicas y endocrinas significativas, inmunosupresión, presencia de cualquier enfermedad infecciosa al ingreso, VIH, otros traumatismo asociados, cáncer, embarazo o lactancia, obesidad (IMC>30) o malnutrición (IMC<18.5)</p>	
Interventions	<p>Intervención: Golden Bifid que contiene 0.5×10^8 UFC de <i>Bifidobacterium longum</i>, 0.5×10^7 UFC de <i>Lactobacillus bulgaricus</i> y 0.5×10^7 UFC de <i>Streptococcus thermophilus</i> disueltos en 20 ml de agua destilada esterilizada a través de sonda nasogástrica durante 21 días, 7 capsulas suministradas a las 7am, 3pm y 11pm (total 109) n= 26 (n relevante n = 16)</p> <p>Control: siguieron recibiendo nutrición enteral convencional, n = 26 (n relevante n = 19)</p>	
Outcomes	<p>Primario: equilibrio Th1/Th2</p> <p>Secundario: tasa de infección (NAV), uso de antibióticos, estancia en UCI, tasa de mortalidad (utilizados los datos solo de los pacientes que recibieron ventilación mecánica)</p>	
Notes	<p>NAV fue definida como: neumonía diagnosticada más de 48 horas después de la intubación mediante aparición de nuevo infiltrado o infiltrado progresivo en radiografía de tórax con al menos uno de estos dos: fiebre de más de 38°, leucocitosis (más de 12.000), leucopenia (menos de 4.000), secreciones traqueales purulentas, cultivos positivos de secreciones traqueobronquiales.</p>	
Riesgo de sesgo		
Sesgo	Juicio del autor	Argumentos para su decisión
Generación aleatoria de secuencia (sesgo de selección)	Bajo	Aleatorizado. Citamos texto: "After inclusion (which was done within 48 hours after admission), patients were randomized with a ratio of 1:1 into the probiotic group or the control group. Randomization was done with a

		computer-generated random number and sealed envelopes kept by a person not involved in the investigation”
Ocultación de la asignación (sesgo de selección)	Bajo	Aleatorizado. Citamos texto: “After inclusion (which was done within 48 hours after admission), patients were randomized with a ratio of 1:1 into the probiotic group or the control group. Randomization was done with a computer-generated random number and sealed envelopes kept by a person not involved in the investigation”
Enmascaramiento de personal y participantes (sesgo de realización)	Indeterminado	Ciego simple. Citamos texto: “the enrolled patients, those who processed samples and the bedside nurses in the research unit were blind to the study design. The investigators as well as the physicians in charge knew whether or not the patient had received probiotics
Enmascaramiento del análisis de resultados (sesgo de detección)	Indeterminado	Ciego simple. Citamos texto: “the enrolled patients, those who processed samples and the bedside nurses in the research unit were blind to the study design. The investigators as well

		as the physicians in charge knew whether or not the patient had received probiotics
Datos incompletos (sesgo de atrición)	Indeterminado	Citamos texto: “three patients in the probiotic group died on days 4, 3 and 16, respectively; five of the controls died on days 24, 10, 10, 10 and 4, respectively; and two patients (one in each group) were pre-discharged from hospital on days 13 and 15 due to financial reasons. Except for the three patients who died within the first 4 days after the initiation of EN, all patients (100%) in the probiotic group and 80% of the patients in the control group were fed mainly via the enteral route by day 7 (P = 0.066). No patients stopped EN for more than 2 consecutive days. Thus, 43 patients successfully completed the 21-day study and were included in the per-protocol analysis”
Publicación selectiva (sesgo de publicación)	Indeterminado	No se especifica, ninguno detectado revisando clinicaltrials.gov
Otros sesgos: financiación	Bajo	Beca del "11th 5-year research programme of the People's Liberation Army of China"

ANEXO 2: MOTIVOS PARA LA EXCLUSION DE ESTUDIOS

Estudio	Motivos para la exclusion
Kanazawa 2005	<p>El estudio compara un grupo tratado con simbiótico (Oligomate 55) con un grupo control tratado con placebo, el outcome es la reducción de complicaciones infecciosas de cualquier tipo.</p> <p>Se excluye porque hubo ningún caso de NAV ni en el grupo de tratamiento ni en el grupo control</p>
Rayes 2007	<p>El estudio compara un grupo tratado con un simbiótico (Synbiotic 2000) con un grupo control tratado con placebo, el outcome es la reducción de complicaciones infecciosas de cualquier tipo.</p> <p>NO se especifica si los pacientes reciben ventilación mecánica o no y el outcome es la neumonía en general, sin distinguir si estaba relacionada con ventilación mecánica.</p>
Besselink 2008	<p>El estudio incluye pacientes ingresados en UCI con pancreatitis aguda severa.</p> <p>Se excluye porque estos pacientes estaban SIN ventilación mecánica</p>
Oudhuis 2011	<p>Estudio multicéntrico realizado en 2 unidades de cuidados intensivos.</p> <p>Se excluye porque en uno de los dos centros se utilizó un diseño cruzado.</p>
Grau 2011	<p>Los pacientes incluidos en el estudio eran pacientes que ingresaban en la UCI por sepsis de diversos orígenes, en un alto porcentaje de ellos el origen de la sepsis era una infección pulmonar previa al ingreso.</p>

BIBLIOGRAFÍA

1. Society AT, America IDSo. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2005;171:388-416.
2. Chastre J, Fagon J-Y. Ventilator-associated pneumonia. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2002;165(7):867-903.
3. Kollef MH, Shorr A, Tabak YP, Gupta V, Liu LZ, Johannes R. Epidemiology and outcomes of health-care-associated pneumonia: results from a large US database of culture-positive pneumonia. *CHEST Journal*. 2005;128(6):3854-62.
4. Shaw MJ. Ventilator-associated pneumonia. *Current opinion in pulmonary medicine*. 2005;11(3):236-41.
5. Díaz E, Lorente L, Valles J, Rello J. Neumonía asociada a la ventilación mecánica. *Medicina Intensiva*. 2010;34(5):318-24.
6. Díaz LA, Llauradó M, Rello J, Restrepo MI. Prevención no farmacológica de la neumonía asociada a ventilación mecánica. *Archivos de bronconeumología*. 2010;46(4):188-95.
7. Roquilly A, Marret E, Abraham E, Asehnoune K. Pneumonia prevention to decrease mortality in intensive care unit: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases*. 2014:ciw740.
8. Valencia M, Torres A. Ventilator-associated pneumonia. *Current opinion in critical care*. 2009;15(1):30-5.
9. Schrezenmeir J, de Vrese M. Probiotics, prebiotics, and synbiotics—approaching a definition. *The American journal of clinical nutrition*. 2001;73(2):361s-4s.
10. Gibson GR, Probert HM, Van Loo J, Rastall RA, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: updating the concept of prebiotics. *Nutr Res Rev*. 2004;17(2):259-75.
11. Bo L, Li J, Tao T, Bai Y, Ye X, Hotchkiss RS, et al. Probiotics for preventing ventilator-associated pneumonia. *The Cochrane Library*. 2014.
12. Coffin SE, Klompas M, Classen D, Arias KM, Podgorny K, Anderson DJ, et al. Strategies to prevent ventilator-associated pneumonia in acute care hospitals. *Infection Control*. 2008;29(S1):S31-S40.
13. Gu W-J, Wei C-Y, Yin R-X. Lack of efficacy of probiotics in preventing ventilator-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *CHEST Journal*. 2012;142(4):859-68.
14. Morrow LE, Kollef MH, Casale TB. Probiotic prophylaxis of ventilator-associated pneumonia: a blinded, randomized, controlled trial. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2010;182(8):1058-64.
15. Barraud D, Blard C, Hein F, Marcon O, Cravoisy A, Nace L, et al. Probiotics in the critically ill patient: a double blind, randomized, placebo-controlled trial. *Intensive care medicine*. 2010;36(9):1540-7.
16. Forestier C, Guelon D, Cluytens V, Gillart T, Sirot J, De Champs C. Oral probiotic and prevention of *Pseudomonas aeruginosa* infections: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study in intensive care unit patients. *Critical care (London, England)*. 2008;12(3):R69.
17. Giamarellos-Bourboulis EJ, Bengmark S, Kanellakopoulou K, Kotzampassi K. Pro- and synbiotics to control inflammation and infection in patients with multiple injuries. *The Journal of trauma*. 2009;67(4):815-21.
18. Klarin B, Molin G, Jeppsson B, Larsson A. Use of the probiotic *Lactobacillus plantarum* 299 to reduce pathogenic bacteria in the oropharynx of intubated patients: a randomised controlled open pilot study. *Critical care (London, England)*. 2008;12(6):R136.
19. Knight DJ, Gardiner D, Banks A, Snape SE, Weston VC, Bengmark S, et al. Effect of synbiotic therapy on the incidence of ventilator associated pneumonia in critically ill patients: a

- randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Intensive care medicine*. 2009;35(5):854-61.
20. Rongrungruang Y, Krajangwittaya D, Pholtawornkulchai K, Tiengrim S, Thamlikitkul V. Randomized Controlled Study of Probiotics Containing *Lactobacillus casei* (Shirota strain) for Prevention of Ventilator-Associated Pneumonia. *JOURNAL OF THE MEDICAL ASSOCIATION OF THAILAND*. 2015;98(3):253.
21. Tan M, Zhu JC, Du J, Zhang LM, Yin HH. Effects of probiotics on serum levels of Th1/Th2 cytokine and clinical outcomes in severe traumatic brain-injured patients: A prospective randomized pilot study. *Critical Care*. 2011;15(6).
22. Spindler-Vesel A, Bengmark S, Vovk I, Cerovic O, Kompan L. Synbiotics, prebiotics, glutamine, or peptide in early enteral nutrition: a randomized study in trauma patients. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2007;31(2):119-26.
23. Siempos II, Ntaidou TK, Falagas ME. Impact of the administration of probiotics on the incidence of ventilator-associated pneumonia: A meta-analysis of randomized controlled trials*. *Critical care medicine*. 2010;38(3):954-62.

