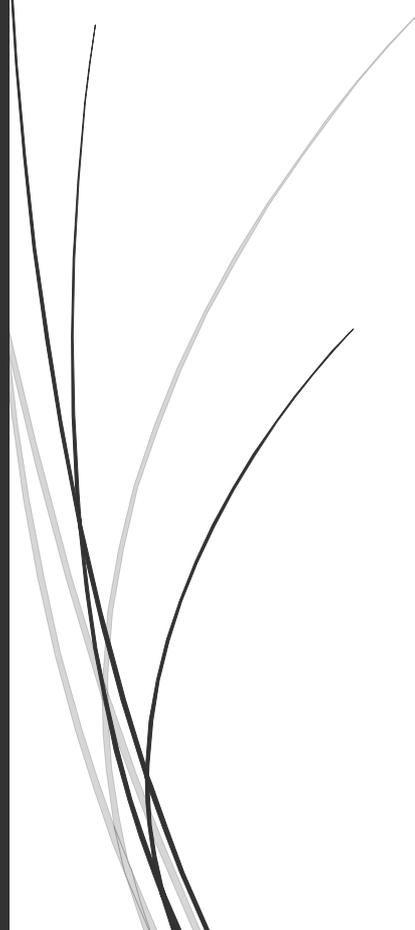


# Uso de probióticos, prebióticos y simbióticos para la prevención de Neumonía Asociada a Ventilación Mecánica: Revisión narrativa

---

Use of probiotics, prebiotics and symbiotics for the prevention of Ventilator-Associated Pneumonia: A Narrative Review



Autora: M<sup>a</sup> Teresa Ramos Pérez  
Tutora: Cristina González Blázquez  
Trabajo de Fin de Grado de Enfermería  
Universidad Autónoma de Madrid  
Curso 2018/2019







## ÍNDICE

<b>RESUMEN Y ABSTRACT</b> .....	6
<b>RESUMEN</b> .....	6
<b>ABSTRACT</b> .....	7
<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	8
<b>METODOLOGÍA</b> .....	18
<b>RESULTADOS Y DISCUSIÓN</b> .....	21
<b>PREVENCIÓN DE NAVM</b> .....	22
<b>OTROS INDICADORES: MORTALIDAD, TIEMPO DE ESTANCIA EN EL HOSPITAL Y DURACIÓN DE VM</b> .....	26
<b>PERCEPCIÓN/CONOCIMIENTO POR PARTE DEL PERSONAL SANITARIO</b> .....	26
<b>CONCLUSIONES</b> .....	27
<b>RECOMENDACIONES PARA FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN</b> .....	28
<b>LIMITACIONES</b> .....	29
<b>AGRADECIMIENTOS</b> .....	29
<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	30
<b>ANEXO</b> .....	34



## RESUMEN Y ABSTRACT

### RESUMEN

**Objetivo:** Analizar el uso de probióticos, prebióticos y simbióticos para la prevención de la neumonía asociada a ventilación mecánica (NAVVM), examinar otros indicadores, tales como la mortalidad, el tiempo de estancia hospitalaria y la duración de ventilación mecánica (VM), y enunciar la percepción/conocimiento por parte del personal sanitario.

**Metodología:** Se llevó a cabo una revisión narrativa mediante búsquedas bibliográficas en las bases de datos Pubmed, Cinahl, Cochrane, Cuiden y Scielo. Se ha utilizado lenguaje libre y controlado, formando las estrategias de búsqueda mediante operadores booleanos dentro del límite temporal 2014-2019.

**Resultados:** Se obtuvieron 14 artículos, a partir de los cuales se establecieron 3 líneas temáticas para dar respuesta a los objetivos marcados: prevención de NAVVM, otros indicadores (mortalidad, tiempo de estancia hospitalaria y duración de VM) y percepción/conocimiento por parte del personal sanitario.

**Conclusiones:** El uso de probióticos, prebióticos y simbióticos reduce la incidencia de NAVVM, pero no influye significativamente en la mortalidad, el tiempo de estancia hospitalaria ni en la duración de la VM. La mayoría de los probióticos utilizados pertenecían a la familia *Lactobacillus*, el prebiótico utilizado fue polvo de semilla de fenogreco y el simbiótico utilizado fue Yakult BL. No hubo efectos adversos tras su administración. Todavía se necesitan más estudios para comprobar la efectividad de estos, ya que los probióticos utilizados y su tratamiento son muy heterogéneos.

**Palabras clave:** neumonía, ventilación mecánica, probióticos, prebióticos, simbióticos, prevención, NAVVM.

## ABSTRACT

**Aim:** To analyze the use of probiotics, prebiotics and symbiotics for the prevention of ventilator-associated pneumonia (VAP), to examine other indicators, such as mortality, length of hospital stay and duration of mechanical ventilation (MV), and to state the perception/knowledge by health personnel of these products.

**Methods:** A narrative review was performed in the following databases: Pubmed, Cinahl, Cochrane, Cuiden y Scielo. Free and controlled language has been used, forming search strategies using Boolean operators within 2014-2019 time filter.

**Results:** 14 articles were obtained, from which 3 thematic lines were established to answer the objectives mentioned above: prevention of VAP, other indicators (mortality, length of hospital stay and duration of MV) and perception/knowledge by health personnel.

**Conclusions:** The use of probiotics, prebiotics and symbiotics reduces the incidence of VAP, but doesn't significantly influence on mortality, length of hospital stay or duration of MV. Most of the probiotics used belonged to the *Lactobacillus* family, the prebiotic used was fenugreek seed powder and the symbiotic used was Yakult BL. There were no adverse effects after its administration. More studies are still needed to verify the effectiveness of these, because the probiotics used and their treatments are very heterogeneous.

**Key words:** pneumonia, mechanical ventilation, probiotics, prebiotics, symbiotics, prevention, VAP.

## INTRODUCCIÓN

La **microbiota** es el “conjunto de microorganismos que se encuentran generalmente asociados a tejidos sanos (piel, mucosa...) del cuerpo humano. Los microorganismos residen en estos lugares de forma más o menos permanente y en algunos casos realizan funciones específicas”<sup>1</sup>. Tiene un papel fundamental en la formación del sistema inmune, de forma que cuando hay un buen estado de esta, el sistema inmune se ve fortalecido pudiendo dar respuesta a los patógenos<sup>2</sup>.

Existen diversos productos que se utilizan para el mantenimiento y/o la mejora de la microbiota, como son los probióticos, prebióticos y simbióticos.

Según el libro Blanco de la Nutrición en España, los **probióticos** “son microorganismos vivos (bacterias o levaduras) que, tras ingerirse sobreviven al paso por el tracto gastrointestinal, y tienen un efecto saludable”<sup>3</sup>. Existen diversos tipos de probióticos, pero en España los más utilizados actualmente son bacterias lácticas (*Lactobacillus* y *Streptococcus*), bifidobacterias y levaduras (*Saccharomyces*)<sup>4</sup>. Hasta el momento se conocen varios efectos beneficiosos<sup>3</sup>:

1. Estimulación de la respuesta inmunitaria
2. Mejora del equilibrio en la microbiota intestinal
3. Efecto coadyuvante de la vacunación
4. Reducción de enzimas fecales con actividad carcinogénica
5. Uso como terapia antibiótica
6. Antagonista con microorganismos patógenos
7. Reducción de síntomas de malabsorción de lactosa
8. Regulación del tránsito intestinal
9. Descenso del colesterol sérico
10. Tratamiento de la diarrea del viajero
11. Prevención del eczema atópico

La observación original del efecto positivo de algunas bacterias se atribuye a Eli Metchnikoff, quien sugirió en 1907 en su artículo *Lactic acid as inhibiting intestinal putrefaction* que “la dependencia de los microbios intestinales hacia los alimentos hacía posible adoptar medidas para modificar la flora en nuestros cuerpos y reemplazar los microbios dañinos por microbios útiles”<sup>5</sup>. Además, un año antes, Henry

Tissier, pediatra francés, también observó que los niños con diarrea tenían en sus deposiciones un bajo número de bacterias con morfología en forma de “Y”. Estas bacterias eran, por el contrario, abundantes en niños sanos. Sugirió que estas bacterias podrían ser administradas a pacientes con diarrea para ayudar a restaurar una flora intestinal saludable<sup>6</sup>. Actualmente sabemos, que a las bacterias a las que se refería son las bifidobacterias.

Ambos trabajos fueron los primeros en hacer sugerencias científicas sobre el uso de bacterias con probióticos<sup>7</sup>.

Como se ha comentado anteriormente, los probióticos tienen diversos efectos beneficiosos, por lo que a pesar de que en España la mayoría de estos que se comercializan actúan de forma positiva sobre el tubo digestivo, favoreciendo el funcionamiento del sistema gastrointestinal y mejorando la calidad de la microflora intestinal<sup>8</sup> (se encuentran disponibles en forma de lácteos fermentados o se pueden adquirir en farmacias en forma de cápsulas sin prescripción médica), también se pueden usar para otras microbiotas del cuerpo, como puede ser la vaginal o la bucal.

Respecto a la cavidad oral, la microbiota bucal tiene una gran variedad de hábitats. Los microorganismos colonizan esta área en cuestión de horas tras el parto. Posteriormente, el desarrollo de la dentición primaria y el cambio a la dentición permanente también modificará la composición de la microbiota, y con el paso de los años, esta irá variando en función de las concentraciones de oxígeno, la disponibilidad de nutrientes, la temperatura, la exposición a factores inmunológicos y las características anatómicas<sup>2</sup>.

Las especies que más se encuentran son<sup>2</sup>:

- **Género *Streptococcus***: Se encuentran en una alta proporción en tejidos blandos, saliva y en la lengua.
- **Género *Actinomyces***: Se encuentran a nivel supragingival e infragingival y en fisuras de la lengua.
- Bacterias como *Veillonella parvula* y *Neisseria*: Se encuentran en todos los hábitats orales.
- **Colonización intracelular en células epiteliales** de la cavidad bucal por complejos bacterianos constituidos por *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis* y *Tannerella forsythia*.

A nivel mundial, la Asociación Internacional de Probióticos (IPA) en colaboración con la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación (FAO) promovió una Guía para la Evaluación de Probióticos en Alimentos<sup>9</sup> en la cual se indican las siguientes pautas a seguir para que un alimento sea considerado como valedor de un efecto probiótico:

1. Identificación de cepas por métodos fenotípicos y genotípicos
2. Evaluación de seguridad
  - In vitro y/o animal
  - Estudio humano en fase 1
3. Caracterización funcional
  - Pruebas in vitro
  - Estudios en animales
4. Determinar si la cepa/producto es eficaz mediante doble ciego, ensayo aleatorizado, controlado con placebo, ensayo en humanos de fase 2 u otro diseño apropiado con tamaño de muestra y resultado primario apropiado
5. Comparar los probióticos con el tratamiento estándar de una condición específica
6. Etiquetado. Este debe contener:
  - Contenidos (género, especie y designación de la cepa)
  - Cantidad mínima de bacterias
  - Condiciones de almacenamiento adecuadas
  - Datos de contacto corporativo para información del consumidor

Otros términos que no se deben confundir con los probióticos son los prebióticos y los simbióticos.

Los **prebióticos** son “*carbohidratos de cadena corta que pueden fermentar a lo largo del tracto gastrointestinal y estimular el crecimiento de bifidobacterias beneficiosas para el organismo. Será prebiótico si cumple tres requisitos: 1) No han de alterarse, hidrolizarse, ni absorberse durante su tránsito por estómago e intestino delgado; 2) han de ser sustratos fermentables por bacterias comensales del colon; 3) su fermentación ha de ser selectiva, estimulando el crecimiento y actividad de las bacterias intestinales beneficiosas*”<sup>3</sup>.

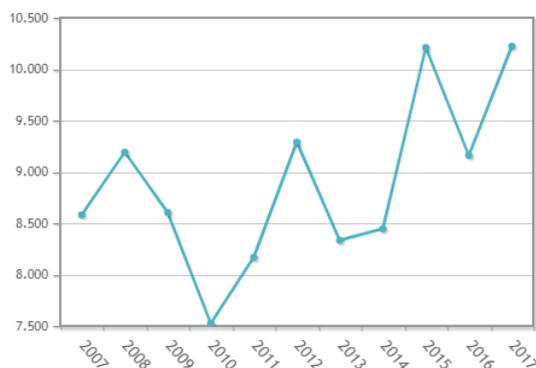
Los **simbióticos** son “*productos que contienen probióticos y prebióticos. En sentido estricto debería ser reservado a productos en los que el componente prebiótico selectivamente favorece al componente probiótico*”<sup>4</sup>

Como se ha nombrado anteriormente, uno de los efectos beneficiosos de los probióticos es la estimulación de la respuesta inmunitaria. Es en este punto donde se abre un amplio ámbito de investigación en la aplicación de estos mismos a otras patologías de sistemas distintos del gastrointestinal. En este caso, me centraré en cómo estos, junto con los prebióticos y simbióticos, pueden tener efectos positivos sobre el sistema respiratorio.

La neumonía es una inflamación aguda del parénquima pulmonar causada por un microorganismo (virus, bacteria u hongo), comúnmente el *Streptococcus pneumoniae*, transmitido por inhalación, aspiración o diseminación hematógena, pudiendo afectar a uno o ambos pulmones. La sintomatología más común es: fiebre, taquicardia, taquipnea, disnea, esputo purulento, dolor torácico, mialgia, cefalea, malestar general y disminución del nivel de conciencia. Entre las complicaciones que pueden surgir de una neumonía se encuentran: bronconeumonía, pleuritis, atelectasia, empiema, pericarditis, endocarditis y meningitis<sup>10</sup>.

Se calcula que la incidencia de neumonía en España oscila entre 2-15 casos por cada 1.000 habitantes al año, siendo más elevada en los mayores de 65 años o en pacientes con morbilidades<sup>11</sup>. En 2017, murieron 10.222 personas por neumonía<sup>12</sup>, produciéndose un aumento en el número de defunciones desde 2016, en el que murieron 9.160 personas.

Gráfica 1: Número de defunciones por neumonía en toda la población de 2007 a 2017



Fuente: Instituto Nacional de Estadística (INE)<sup>12</sup>

La neumonía, al igual que muchas otras infecciones, se puede adquirir bien en la comunidad o bien en los hospitales, siendo las unidades de cuidados críticos (UCI) las zonas en las que se produce con mayor incidencia esta infección nosocomial.

La mayoría de los pacientes que se encuentran en la UCI son portadores de ventilación mecánica (VM). Esta se define como *“la sustitución temporal, de manera total o parcial, de la función ventilatoria normal, realizada en situaciones en las que esta, por distintos motivos patológicos, no cumple los objetivos fisiológicos que le son propios”*<sup>13</sup>. Lo que se busca es crear un gradiente de presión entre la vía aérea o los alveolos y la boca para producir un desplazamiento de los gases.

Existen dos tipos de VM: la ventilación mecánica no invasiva (VMNI) y la ventilación mecánica invasiva (VMI). La diferencia entre ambas es que en la primera no es necesario aislar la vía aérea, y en la segunda sí lo es.

Las indicaciones para llevar a cabo la VMI son las siguientes<sup>13</sup>:

- **Problemas neurológicos** (como crisis convulsivas de repetición, parálisis neuromuscular o una puntuación en la escala de Glasgow menor de 8)
- **Riesgo de broncoaspiración** (por hemorragias en el aparato digestivo o aparato respiratorio, vómitos o secreciones abundantes)
- **Riesgo de obstrucción de la vía aérea** (por traumatismos o fracturas maxilofaciales severas, inhalación de humo, presencia de quemaduras en las vías aéreas, estridor laríngeo o hematoma en el cuello)
- **Insuficiencia respiratoria** (provocada por hipoventilación, hipercapnia o cianosis)

La VMI puede producir efectos secundarios importantes, fundamentalmente del tipo infeccioso y por barotrauma. Según el informe de 2017 del Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial en Servicios de Medicina Intensiva, el 28,2% de infecciones adquiridas en la UCI fueron neumonías asociadas a ventilación mecánica (NAVVM), siendo la segunda infección nosocomial con más prevalencia<sup>14</sup>. Un total de 456 pacientes de 24.616 en total tuvieron NAVVM, de las cuales murieron 147.

Los pacientes con mayor riesgo de adquirir NAVVM son aquellos que, además de precisar VMI, portan un catéter venoso central, sonda urinaria y tienen antibioterapia durante su estancia en la UCI.

Tabla 1: Porcentaje de pacientes que adquieren NAVM en función de los factores de riesgo

<b>Factor de riesgo</b>	<b>% pacientes con NAVM</b>
VMI	100
Antibioterapia en UCI	96,7
Catéter venoso central	98,5
Sonda urinaria	98,5

*Fuente: Elaboración propia a partir de SEMICUC<sup>14</sup>*

Además, los pacientes que presentan una patología de base como Diabetes Mellitus, Enfermedad Obstructiva Pulmonar Crónica (EPOC), Insuficiencia Renal, Neoplasia, Inmunodepresión o Desnutrición o Hipoalbuminemia están más predispuestos a tener NAVM.

Tabla 2: Porcentaje de pacientes que adquieren NAVM en función de su patología de base

<b>Patología</b>	<b>% pacientes con NAVM</b>
Diabetes mellitus	24,6
EPOC	14,5
Insuficiencia renal	12,3
Neoplasia	12,1
Inmunodepresión	10,5
Desnutrición-Hipoalbuminemia	10,1

*Fuente: Elaboración propia a partir de SEMICUC<sup>14</sup>*

Los microorganismos que se encontraron en estos pacientes con mayor incidencia fueron:

Tabla 3: Microorganismos encontrados con mayor incidencia en pacientes con NAVM

<b>Micorganismo</b>	<b>% pacientes con NAMV</b>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	18,4
<i>Staphylococcus aureus</i>	13,1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	12,5
<i>Escherichia coli</i>	8,3
<i>Serratia marcescens</i>	6,3
<i>Haemophilus influenzae</i>	5,1
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	4,8
<i>Enterobacter cloacae</i>	3,6
<i>Staphylococcus aureus meticilín resistente</i>	3,4
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2,6

Fuente: Elaboración propia a partir de SEMICUC<sup>14</sup>

Por todo esto, en el año 2008 la Agencia de Calidad del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad, con la colaboración de la Sociedad Española de Enfermería Intensiva y Unidades Coronarias (SEEIUC) y la Sociedad Española de medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC), diseñó el proyecto Neumonía Zero (NZ). El objetivo de este proyecto era “disminuir a nivel nacional la tasa NAVM a menos de 9 episodios por 1.000 días de VM, lo que significa una reducción del 40% con respecto a las tasas previas de los años 2.000 a 2.008 y una reducción del 25% con respecto a las tasas de los años 2.009 y 2.010”<sup>15</sup>. Para llevarlo a cabo, se definieron 7 medidas obligatorias basadas en la evidencia científica, y 3 medidas recomendadas<sup>16</sup>:

- **Medidas básicas de obligado cumplimiento**

1. Formación y entrenamiento apropiado en el manejo de la vía aérea
  - Aspiración de secreciones bronquiales
  - Uso de guantes estériles
  - Utilización de mascarilla y de gafas
  - Utilización de sondas desechables
  - Manipulación aséptica de las sondas de aspiración
  - Hiperoxigenación en pacientes hipoxémicos antes, entre aspiración y aspiración al final del procedimiento
  - Evitar la instilación de suero fisiológico a través del tubo endotraqueal antes de la aspiración de secreciones bronquiales
2. Higiene estricta de manos en el manejo de la vía aérea
  - Antes y después de manipular la vía aérea
3. Control y mantenimiento de la presión del neumotaponamiento entre 20-30 cmH<sub>2</sub>O
  - Si la presión del neumotaponamiento es <20 cmH<sub>2</sub>O hay riesgo de NAVM
  - Si la presión del neumotaponamiento es >30 cmH<sub>2</sub>O hay riesgo de lesiones en la mucosa traqueal
4. Higiene bucal cada 6-8 horas utilizando Clorhexidina (0,12-0,2%)
  - Una higiene bucal adecuada previene la colonización orofaríngea y gástrica
  - Previamente, comprobar la presión del neumotaponamiento
5. Evitar, siempre que sea posible, la posición de decúbito supino a 0°
6. Favorecer todos los procedimientos que permitan disminuir de forma segura la intubación y/o su duración
  - Valoración diaria de la retirada de la sedación, en pacientes estables
  - Uso de protocolos de desconexión de la VM
  - Uso de VMNI cuando esté indicado
7. Evitar los cambios programados de las tubuladuras, humidificadores y tubos traqueales

- **Medidas altamente recomendables**

1. Descontaminación selectiva del tubo digestivo

- La administración de antimicrobianos tópicos no absorbibles más antibióticos sistémicos reduce la NAVM y la mortalidad global de los pacientes. La reducción de la NAV es del 72%
- El uso de profilaxis tópica reduce la NAVM, pero no la mortalidad. La reducción de la NAVM es del 67%
- Previo a la administración de la pasta oral realizar higiene bucal exhaustiva con clorhexidina 0,12%-0,2% y retirar restos de pasta Extender la pasta oral por las distintas zonas de la boca (encías, paladar, lengua, etc.) mediante la aplicación directa con los dedos o con una torunda
- Simultáneamente, se realizará administración de la combinación de antibióticos por vía digestiva

2. Aspiración continua de secreciones subglóticas

- Un sistema de aspiración conducirá las secreciones a un reservorio continuamente
- La presión de aspiración no debe superar los 100mmHg

3. Antibióticos sistémicos durante la intubación en pacientes con disminución de conciencia

- Cefuroxima 1,5g/8 horas o Amoxicilina clavulánica 1g/8horas
- Tobramicina y Vancomicina en casos de alergias

Una vez la persona contrae NAVM el tratamiento principal a seguir es antibioterapia en función del microorganismo que se haya aislado.

El equipo de enfermería en estas unidades es el responsable tanto de realizar los cuidados básicos al paciente crítico como de realizar un seguimiento exhaustivo. Es por esto que esta atención y estos cuidados deben ser de máxima calidad, de forma que a medida que la evidencia científica sobre los probióticos continúa aumentando, con resultados positivos en varios sistemas funcionales del cuerpo, los profesionales de la salud deben estar al día para que se proporcionen los mejores cuidados y tratamientos a los pacientes. Aunque bien es cierto, según el artículo *Probiotics: assessing health professionals' knowledge and understanding*<sup>17</sup>, descrito en Reino Unido, un tercio de las enfermeras tienen una comprensión deficiente o inexistente de los probióticos.

Además, como indica la doctora Rosario Menéndez, neumóloga y secretaria del Programa de Investigación de Infecciones Respiratorias de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica, *“el envejecimiento de la población conlleva llegar en condiciones más débiles a la vejez. En los pacientes con enfermedades crónicas y tratamientos inmunodepresores una infección respiratoria también puede llevar a un desenlace fatal al tener bajas las defensas”*<sup>18</sup>.

Por todo esto, el objetivo general de este trabajo es analizar el uso de probióticos, prebióticos y simbióticos para la prevención de la NAVM, y los objetivos específicos son examinar otros indicadores, tales como la mortalidad por NAVM, el tiempo de estancia hospitalaria y la duración de VM, y enunciar la percepción/conocimiento por parte del personal sanitario de estos productos, haciendo hincapié en el personal de enfermería.

## METODOLOGÍA

Para realizar la revisión narrativa propuesta, se ha llevado a cabo una búsqueda en las bases de datos Pubmed, Cinahl, Cochrane, Cuiden y Scielo. A la hora de seleccionar los documentos, se aplicaron los siguientes criterios de inclusión y de exclusión:

### Criterios de inclusión

- ✓ Población adulta y anciana
- ✓ Documentos que traten de la prevención y/o tratamiento de NAVM
- ✓ Documentos que traten del uso de probióticos, prebióticos y/o simbióticos

### Criterios de exclusión

- ✗ Población pediátrica
- ✗ Ensayos con animales
- ✗ Documentos que traten de patologías no respiratorias
- ✗ Documentos que traten de infecciones respiratorias no causantes de neumonía

Para realizar las búsquedas se han establecido unos límites de búsqueda, tales como la fecha de publicación (de 2014 a 2019), el idioma inglés/español, edad y texto completo (aunque debido a la escasez de resultados en Pubmed en la estrategia de búsqueda *Probiotic\* AND Pneumonia*, se ha decidido no usar el filtro “texto completo” y “edad”)

Se han usado términos tanto en inglés como en español, en función de la base de datos, junto con los booleanos “AND” y “OR” para conformar las distintas estrategias de búsqueda. Además, se han utilizado los términos MeSH (Descriptor Medical Subject Headlines): *Probiotics, Prebiotics, Synbiotics, Pneumonia, Ventilator-Associated y Pneumonia* y lenguaje libre: *Probiotic, prebiotic, pneumonia, Ventilator-Associated, probiótico, prebiótico, neumonía y ventilación mecánica* en cada base de datos que fuera posible.

Las fechas de búsqueda fueron las siguientes:

- Pubmed → 5 de marzo de 2019
- Cinahl → 6 de marzo de 2019
- Cochrane, Cuiden y Scielo → 11 de marzo de 2019

En la siguiente tabla se describe la estrategia de búsqueda y la selección de los documentos para la realización del trabajo, así como los resultados finales según las bases de datos utilizadas.

*Tabla 4: Bases de datos consultadas y detalle de las búsquedas*

Base de datos	Estrategia de búsqueda	Filtros	Artículos encontrados	Artículos seleccionados
<b>Pubmed</b>	"Probiotics"[Mesh]) OR "Prebiotics" [Mesh]) OR ("Synbiotics"[Mesh] AND "Pneumonia, Ventilator-Associated"[Mesh] OR "Pneumonia" [MeSH])	2014-2019, humanos, adulto:19+ años, adulto: 19-44 años, anciano 65+ años, texto libre	7	4
	Probiotic* AND Pneumonia	2014-2019	86 (5 repetidos)	9
	Probiotic* AND Pneumonia, Ventilator-Associated	2014-2019, humanos, adulto:19+ años, adulto: 19-44 años, anciano 65+ años, texto libre	5 (5 repetidos)	0
	((Probiotic* OR Prebiotic*)) AND Pneumonia		11 (5 repetidos)	0
	((Probiotic* OR Prebiotic*)) AND Pneumonia, Ventilator-Associated		5 (5 repetidos)	0
<b>Cinahl</b>	(MM "Probiotics" OR MM "Prebiotics") AND (MM "Pneumonia, Ventilator-Associated") OR (MM "Pneumonia")		0	0
	"Probiotic* AND Pneumonia	2014-2019, humanos, adulto:19+ años, adulto: 19-44 años, anciano 65+ años, texto libre	1 (1 repetido)	0
	"Prebiotic* AND Pneumonia		1	0
	Probiotic* AND Pneumonia, Ventilator-Associated		1 (1 repetido)	0
	Prebiotic* AND Pneumonia, Ventilator-Associated		0	0

	Prebiotic* OR Probiotic* AND Pneumonia		15 (1 repetido)	0
<b>Cochrane</b>	"Probiotics"[Mesh) OR "Prebiotics"[Mesh) OR(("Synbiotics" [Mesh] AND "Pneumonia, Ventilator-Associated"[Mesh] OR "Pneumonia" [MeSH]	2014-2019	8 (2 repetidos)	0
	Probiotic* OR Prebiotic* AND Pneumonia		31 (9 repetidos)	1
	Probiotic* OR Prebiotic* AND Pneumonia, ventilator associated		16 (13 repetidos)	0
<b>Scielo</b>	Probiotic* AND Pneumonia	2014-2019	1	0
	Prebiotic* AND Pneumonia		0	0
	Probiotic* AND Pneumonia, ventilator associated		1	0
	Prebiotic* AND Pneumonia, ventilator associated		0	0
<b>Cuiden</b>	Probiótico AND Neumonía	2014-2019	1	0
	Prebiótico AND neumonía		0	0
	Probiótico AND "Ventilación mecánica"		1	0
	Prebiótico AND "Ventilación mecánica"		0	0

En total, se han seleccionado 14 artículos, de los cuales se ha hecho una lectura en profundidad y serán usados en esta revisión narrativa.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En esta revisión narrativa se ha trabajado con 7 ensayos aleatorizados controlados (ECA) (unos con ciego y otros con doble ciego), 1 estudio de cohortes, 5 revisiones sistemáticas y 1 encuesta por internet. Todos trataban de probióticos menos 1 que trataba de prebióticos y 3 de simbióticos. No hay ningún estudio realizado en España. Hay 7 realizados en Asia, 2 en Europa y 2 en América del Norte.

Las principales características de estos artículos se describen más detalladamente en el Anexo 1.

Todos los ensayos y estudios se centran principalmente en la prevención de NAVM mediante el uso de probióticos, prebióticos y simbióticos, pero, además, miden otros parámetros que no se encuentran incluidos en el objetivo principal del estudio, de modo que hay datos que quedan reflejados pero que posteriormente no son analizados en profundidad (como puede ser el tiempo de estancia hospitalaria o el número de pacientes que precisaron antibioterapia una vez iniciado el estudio). Esto puede deberse a la falta de información sobre el modo de actuación de estos en esta patología y en consecuencia no se estén midiendo los parámetros que sí sería pertinente medir.

**Tras el análisis de estos artículos seleccionados**, y a consecuencia de las diferencias que existen entre probióticos, prebióticos y simbióticos, **se puede afirmar que cada uno de ellos reduce la incidencia de NAVM** (además de otras infecciones como por ejemplo la enteritis) mediante distintos mecanismos de acción.

Los **principales resultados** de esta revisión narrativa que dan respuesta a los objetivos inicialmente planteados son:

- **Objetivo general: Prevención de NAVM**
  - Mecanismos de acción para la prevención de NAVM y tipos de probióticos, prebióticos y simbióticos utilizados
  - Tipo de pacientes
  - Pauta y vía de administración
  - Duración del tratamiento
  - Cuidados complementarios para la prevención de NAVM y antibioterapia/ Uso de probióticos como alternativa al uso de clorhexidina
  - Efectos adversos

### - **Objetivos específicos**

- Otros indicadores: Mortalidad, tiempo de estancia hospitalaria y duración de VM
- Percepción/conocimiento por parte del personal sanitario

### PREVENCIÓN DE NAVM

Todos los ECA y estudios de cohorte coinciden en que **el uso de probióticos, prebióticos y simbióticos reduce la incidencia de NAVM de manera significativa**, excepto en el ensayo de Klarin B et al<sup>19</sup>, en el cual se observa que debido al número de muestra reducido no se puede evidenciar una disminución significativa de NAVM.

En casi todos ellos, **se administró un solo probiótico, prebiótico o simbiótico** excepto en tres: en el de Zeng J et al<sup>20</sup>, Mahmoodpoor A et al<sup>21</sup> y el de Manzanares W et al<sup>22</sup>. En los dos primeros, se combinan dos y tres probióticos, evaluando una reducción en la incidencia de NAVM. En el tercero se pretendía averiguar la eficacia de los probióticos como una estrategia única o en combinación con simbióticos. Se vio que en aquellos ensayos en los que se administraron en combinación no hubo mucho efecto sobre la reducción de NAVM, a diferencia de aquellos en los que se administró solo el probiótico.

### *MECANISMOS DE ACCIÓN PARA LA PREVENCIÓN DE NAVM Y TIPOS DE PROBIÓTICOS, PREBIÓTICOS Y SIMBIÓTICOS*

La patogénesis de la NAVM es complicada, pues se puede producir de distintas formas, pero sin embargo siempre conlleva una colonización de la vía aérea-digestiva superior por parte de una bacteria patógena y la diseminación de secreciones orofaríngeas contaminadas hacia el pulmón<sup>23 24</sup>.

Según el artículo de Akrami K et al<sup>25</sup> la privación nutricional, el uso de opioides, de drogas vasoactivas y de antibióticos ha demostrado tener un impacto sobre la microbiota intestinal de los pacientes de la UCI, habiendo una pérdida de riqueza y diversidad. Además, esta se vio más predispuesta a estar formada por patógenos potenciales como *Enterococcus* en el intestino, *Mycoplasma* en la cavidad oral y *Acinetobacter* en la piel.

Respecto a los **probióticos**, según la revisión narrativa de Karacaer F et al<sup>26</sup>, la profilaxis probiótica para la NAVM no erradica los microorganismos patógenos como

lo hacen los antibióticos, pero puede retrasar el tiempo de la colonización bacteriana debido a su efecto antimicrobiano y antiinflamatorio.

Todos los probióticos usados en los 5 ensayos revisados fueron distintos, pero 4 de ellos pertenecían a la **familia *Lactobacillus***. No hay ningún estudio en el que se comparen dos o tres probióticos. Los probióticos de elección fueron:

1. *Lactobacillus Casei*
2. *Bacillus Subtilis* y *Enterococcus*
3. *Lactobacillus Rhamnosus GG*
4. *Lactobacillus plantarum 299*
5. *Lactobacillus species*, *Bifidobacterium species* y *Streptococcus Thermophilus*

El hecho de que el probiótico más usado sea la familia *Lactobacillus* puede ser debido a que es una de las bacterias que se encuentran en mayor cantidad en la microbiota intestinal<sup>27</sup> y con su administración se evita la translocación bacteriana. Sin embargo, como ya se ha indicado, el género *Streptococcus* se encuentra en una alta proporción en tejidos blandos, saliva y en la lengua en una microbiota sana, y solamente hay un estudio que lo use como probiótico.

Respecto a los **prebióticos**, según el artículo de Kooshki A et al<sup>28</sup>, el prebiótico usado fue el polvo de semilla de fenogreco y este reducía significativamente el volumen residual gástrico y, por consecuente, la aspiración respiratoria, produciendo una reducción de NAVM.

El prebiótico de elección fue el polvo de **semilla de fenogreco**.

Por último, respecto a los **simbióticos**, según el artículo de Shimizu K et al<sup>29</sup>, a pesar de obtener unos resultados en los cuáles la incidencia de NAVM disminuía, el mecanismo de acción no es claro todavía.

Los simbióticos usados fueron los mismos en los 2 ensayos. El simbiótico de elección fue **Yakult BL** compuesto por dos probióticos (*Bifidobacterium breve* y *Lactobacillus Casei*) y de oligosacáridos como prebiótico.

### *TIPO DE PACIENTES*

Todos los pacientes estaban ingresados en la UCI, pero los criterios de inclusión para entrar a formar parte de los estudios no fueron los mismos. Además, en todos los estudios y ensayos se produjo una pérdida de pacientes debido a su fallecimiento, alta, traslado a otro hospital, negativa de la familia u otras razones.

Esta es una de las mayores dificultades encontradas a la hora de realizar estos ensayos y estudios, pues la mayoría de los pacientes críticos se encuentran durante poco tiempo ingresados en la UCI y el coste económico que este tipo de ensayos conlleva es elevado.

Respecto a la VM, todos los pacientes precisaban de VMI, pero los criterios de inclusión para entrar a formar parte del estudio también variaron: unos incluían a pacientes que eran susceptibles de precisar VMI durante al menos 48h y otros durante al menos 72h. En ninguno de ellos se especificó la patología por la que el paciente había sido ingresado o por la que precisaba VM.

### *PAUTA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN*

Al igual que con los probióticos usados, las **pautas de administración son distintas** en cada ensayo. Sin embargo, la mayoría de ellas se administran por SNG, siendo uno también administrado por sonda duodenal y otro vía oral mediante un enjuague.

Tanto probióticos como prebióticos como simbióticos, se iniciaron una vez la nutrición enteral se había iniciado.

### *DURACIÓN DEL TRATAMIENTO*

Respecto al tiempo que los pacientes estuvieron recibiendo profilaxis probiótica, prebiótica o simbiótica varía en cada artículo: en algunos la duración del tratamiento fue de 60 días, 28 días, 21 días o 14 días. E incluso en dos ensayos no se indica la duración del tratamiento.

## *CUIDADOS COMPLEMENTARIOS PARA LA PREVENCIÓN DE NAVM Y ANTIBIOTERAPIA. USO DE PROBIÓTICOS COMO ALTERNATIVA AL USO DE CLORHEXIDINA.*

Todos los pacientes recibieron algún tipo de cuidado aparte de la administración de probióticos, prebióticos y/o simbióticos. Estos fueron: cuidados complementarios durante su ingreso en la UCI para la prevención de NAVM y antibioterapia.

Respecto a los primeros, en la mitad de los ensayos y estudios se indica que sí los recibieron, a diferencia de otros 4 que no lo indican. Estos cuidados varían en función del protocolo de cada hospital, pero todos están encaminados al lavado y desinfección de la mucosa oral.

Respecto a si los pacientes recibieron antibioterapia cuando la precisaron durante el periodo del estudio, solo 1 ECA y 1 estudio de cohortes indican que sí fue así. Esta administración de antibióticos se podía producir por cualquier otra infección que no fuera NAVM, por lo que existe la probabilidad de que este hecho haya podido ser un factor de confusión a la hora de estudiar la eficacia de los probióticos, prebióticos y simbióticos para prevenir la NAVM.

Por último, en el artículo de Klarin B et al<sup>19</sup>, se investiga si el probiótico *Lactobacillus plantarum 299* puede servir como una alternativa a la clorhexidina u otros procedimientos para el cuidado oral en pacientes con VM. Al final, se indica que podría ser tan efectivo como la clorhexidina, aunque no hubo una diferencia significativa a la hora de contraer NAVM entre ambos grupos.

### *EFFECTOS ADVERSOS*

Se ha observado que **en ningún ensayo o estudio ha habido reacciones adversas al** administrarlos. Sin embargo, en el artículo de Karacaer F et al<sup>26</sup> se indica las ventajas e inconvenientes del uso de probióticos, entre los cuales se encuentran: endocarditis, resistencia a antibióticos, fungemia, bifidobacteriemia, meningitis, absceso intrabdominal y caries dentales (aunque esto puede ocurrir sobre todo en pacientes inmunodeprimidos, trasplantados, con cirugías recientes, valvulopatías o con VIH).

## OTROS INDICADORES: MORTALIDAD, TIEMPO DE ESTANCIA EN EL HOSPITAL Y DURACIÓN DE VM

En todos los artículos revisados se ha comprobado que el uso de probióticos, prebióticos y/o simbióticos **no influye significativamente** en la mortalidad, el tiempo de estancia en la UCI y en el hospital ni en la duración de la VM.

## PERCEPCIÓN/CONOCIMIENTO POR PARTE DEL PERSONAL SANITARIO

Solo en el estudio de Wheeler KE et al<sup>30</sup> se analiza la percepción que tiene el personal sanitario acerca de los productos de estudios. En este trabajo realizaron una encuesta por internet a todos los farmacéuticos registrados en las UCIs pediátricas y de adultos en Canadá.

Al preguntarle sobre el conocimiento y uso de probióticos para la prevención de NAVM, sus respuestas fueron estas:

- El 80% nunca recomendaría el uso de probióticos para la prevención de NAVM.
- El 43% estaba inseguro de la seguridad de los probióticos y el 47% de su eficacia.
- La gran mayoría recomendaría el uso de probióticos para la prevención de diarrea provocada por *Clostridium difficile* antes que para la NAVM.
- Un 6,8% conocía las últimas publicaciones en apoyo al uso de probióticos para la prevención de NAVM.
- El 38% no había usado probióticos en la UCI en el último año a pesar de estar disponibles en su hospital.

El propio artículo indica que estos resultados puedan ser reflejo de “*la calidad y cantidad de los ensayos aleatorios y datos de seguridad limitados sobre este tema*”<sup>30</sup>.

En esta revisión narrativa no se encontró ningún estudio relacionado con el conocimiento y/o la percepción del personal de enfermería en relación a este problema.

Actualmente, en España los probióticos, prebióticos y simbióticos están reconocidos como medicamento, pero no es necesaria prescripción médica<sup>31</sup>, por lo que la enfermería tiene capacidad legal para la recomendación de los mismos.

El equipo de enfermería es el que permanece en contacto más estrecho con los pacientes, especialmente con aquellos que se encuentran en situación crítica (presentándose una ratio paciente-enfermera/o 2:1) y es el responsable de “*valorar,*

*planificar y proporcionar cuidados de enfermería al paciente ingresado en la UCI, así como evaluar su respuesta”<sup>32</sup>.*

Todo lo relacionado con la prevención de una enfermedad es esencialmente una labor de la enfermería. Es aquí donde reside la importancia de que el personal de enfermería sea el responsable de prevenir la NAVM tanto con los cuidados establecidos en el Proyecto NZ<sup>16</sup> como con los productos, que a medida que avanza el conocimiento científico, muestran ser eficaces en dicha prevención. Por ello es necesario que este colectivo se encuentre actualizado sobre la evidencia científica en relación a cualquier tipo de cuidado, de forma que se puedan aplicar aquellos de mayor calidad conocidos hasta el momento.

## CONCLUSIONES

Se ha demostrado que el uso de probióticos, prebióticos y simbióticos reduce la incidencia de NAVM.

- En casi todos los ensayos y estudios se administró un solo probiótico, prebiótico o simbiótico. No hay estudios que comparen probióticos, prebióticos o simbióticos entre ellos.
- La mayoría de los probióticos utilizados pertenecían a la familia *Lactobacillus*, el prebiótico utilizado fue polvo de semilla de fenogreco y el simbiótico utilizado fue Yakult BL.
- La mayoría de probióticos se administraron por SNG, pero la pauta de administración y la duración del tratamiento fue distinta en cada ensayo y estudio.
- El uso de probióticos, prebióticos y/o simbióticos no influye significativamente en la mortalidad, el tiempo de estancia en la UCI y en el hospital ni en la duración de la VM.
- No hubo efectos adversos a la hora de usar probióticos, prebióticos o simbióticos.
- Según una encuesta realizada a farmacéuticos canadienses, el 80% nunca recomendaría el uso de probióticos para la prevención de NAVM y el 43% estaba inseguro de la seguridad de los probióticos y el 47% de su eficacia.

- No hay estudios que traten sobre el conocimiento/percepción del personal de enfermería respecto a este asunto. Por ello es necesario que estos estén actualizados en torno a los distintos productos que a medida que avanza el conocimiento científico muestran ser eficaces en los cuidados, concretamente para la prevención de NAVM.
- Son necesarios más estudios para entender el mecanismo de acción y comprobar la efectividad de estos, ya que los probióticos utilizados y sus dosis son muy heterogéneas.

## RECOMENDACIONES PARA FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

A partir de este trabajo se han podido determinar líneas de investigación capaces de profundizar en elementos deficitarios observados en esta revisión narrativa.

De esta forma, de cara al futuro se podrían realizar ensayos aleatorios con una muestra mayor y a largo plazo. Además, de esta manera se tendrían más datos para poder analizar mejor los mecanismos de acción que producen tales resultados, tal y como se indica en la revisión narrativa de Virk HS et al<sup>33</sup>.

Además, se podrían hacer ECAs con probióticos que se encontraran en la microbiota oral (como es el caso del género *Streptococcus*, del género *Actinomyces* y las bacterias *Veillonella parvula* y *Neisseria*) y así demostrar su eficacia, ECAs para comparar dos tipos de probióticos, prebióticos o simbióticos y así averiguar cuál de ellos es más eficaz o para comprobar la eficacia de mezclar probióticos, prebióticos o simbióticos.

Por último, el personal de enfermería, y en especial aquel que trabaja en la UCI, debe liderar líneas de investigación en relación a este asunto, pues muchos son los movimientos que, a día de hoy, están surgiendo para recibir un reconocimiento mayor del que se le da, y así poder aumentar su papel en la toma de decisiones sobre los cuidados del paciente y la financiación de cursos formativos.

## LIMITACIONES

A lo largo de la realización de esta revisión narrativa he encontrado dos limitaciones principales. La primera de ellas viene determinada por los criterios de inclusión seleccionados. De esta forma, uno de los filtros que ha generado mayores limitaciones es no tener una antigüedad mayor a 5 años. Así, se han excluido ensayos que podrían haber aportado datos significativos pero que eran más antiguos a esta fecha determinada.

La segunda limitación encontrada ha sido la dificultad para encontrar documentos relacionados con el uso de probióticos, prebióticos y simbióticos para la prevención de NAVM, ya que es un campo que lleva varios años trabajándose pero que falta todavía mucho que investigar y, por tanto, en muchas bases de datos no están incluidas dentro de un término MeSH o no tienen unos filtros bien aplicados.

## AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer todo el apoyo por parte de mi tutora, Cristina González, por su interés, comprensión y sus ánimos en todo este proceso conociendo la situación por la que he pasado en el último mes, haciéndome ver cómo el trabajo iba tomando forma hasta ser capaz de poder presentar este documento final.

Al personal de la Biblioteca de la Facultad de Medicina de la UAM, en especial a Candela Gil, por haberme guiado en lo referente a la bibliografía, el lenguaje adecuado y la presentación para mi trabajo, ya que constituyen una parte esencial de este proyecto.

Finalmente quiero dar las gracias a mi hermana, por la paciencia y el apoyo durante todo este año y este último mes, y a mi familia, por su paciencia a lo largo de toda mi formación, haciendo de mí la persona que soy hoy y la futura enfermera que espero llegar a ser.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Clínica Universidad de Navarra. Diccionario médico [Internet]. Comunidad Foral de Navarra: Universidad de Navarra; 2019 [citado 11 feb 2019]. Disponible en: <https://www.cun.es/diccionario-medico/terminos/microbiota>
2. Cruz Quintana SM, Díaz Sjostrom P, Arias Socarrás DR, Mazón Baldeón GM. Microbiota de los ecosistemas de la cavidad bucal. Rev Cubana Estomatol [Internet]. Mar 2017 [citado 10 Feb 2019]; 54 (1): 84-99. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75072017000100008](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75072017000100008)
3. Tur Marí JA. Componentes no nutritivos de interés nutricional. En: Fundación Española de la Nutrición. Libro Blanco de la Nutrición en España. España; 2013. 179-188
4. Oliveira G. González-Molero I. Actualización de probióticos, prebióticos y simbióticos en nutrición clínica. Rev Endonu [Internet]. 2016 [citado 12 Feb 2019]. 63 (9): 437-508. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-endocrinologia-nutricion-12-articulo-actualizacion-probioticos-prebioticos-simbioticos-nutricion-S1575092216301139>
5. Metchnikoff E. Lactic acid as inhibiting intestinal putrefaction. En: W. Heinemann. The prolongation of life: Optimistic studies. Londres: 1907. 161-183.
6. Tissier H. Traitement des infections intestinales par la méthode de la flor bactérienne de l'intestin. CR.Soc Biol. 1906 ; 60 : 359-361
7. Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación, Organización Mundial de la Salud. Probiotics on food. Health and nutritional properties and guidelines for evaluation. Roma; 2006. Serie de Informes Técnicos: 85
8. Sociedad Española de Nutrición Comunitaria. Guía de alimentos funcionales. Barcelona; 2014
9. Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación, Organización Mundial de la Salud. Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food. Roma; 2006
10. Organización Mundial de la salud. Pneumonia [Internet]. Ginebra; 7 Dic 2016 [citado 11 Feb 2019]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/pneumonia>

11. Julián-Jiménez A et al. Recomendaciones para la atención del paciente con neumonía adquirida en la comunidad en los Servicios de Urgencias [Internet]. España: Sociedad Española de Quimioterapia; Mar 2017 [citado 14 Feb 2019]. Disponible en: <https://seq.es/wp-content/uploads/2018/04/julian05apr2018.pdf>
12. Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según la Causa de Muerte [Internet]. España; 2017 [citado 10 Feb 2019]. Disponible en: <http://www.ine.es/jaxiT3/Datos.htm?t=7947>
13. Buform Galiana A, Reina Artacho C, de la Torre Prados MV. Ventilación mecánica [Internet]. Málaga: Hospital Universitario Virgen de la Victoria, 2012 [citado 10 Feb 2019]. Disponible en: <http://files.sld.cu/anestesiologia/files/2012/06/ventmeca.pdf>
14. Sociedad Española de Medicina Intensiva Crítica y unidades Coronarias. Estudio Nacional de vigilancia de Infección Nosocomial en Servicios de Medicina Intensiva. España; 2017
15. Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias. Proyecto Neumonía Zero [Internet]. España; 2011 [citado 12 Feb 2019] Disponible en: <http://www.semicyuc.org/node/941>
16. Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias, Sociedad Española de Enfermería Intensiva y Unidades Coronarias. Protocolo de prevención de las neumonías relacionadas con ventilación mecánica en las UCI españolas. Neumonía Zero. 4. España; Mar 2011 [citado 12 Feb 2019] Disponible en: [http://www.semicyuc.org/sites/default/files/protocolo\\_nzero.pdf](http://www.semicyuc.org/sites/default/files/protocolo_nzero.pdf)
17. Johnson N, Thomas L, Jordan D. Probiotics: assessing health professionals' knowledge and understanding. Gastrointestinal Nursing [Internet]. Feb 2016 [citado 12 Feb 2019]: 14 (1): 26-33- Disponible en: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=ccm&AN=113472015&lang=es&site=ehost-live>
18. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. La vacuna contra la neumonía por neumococo podría reducir aproximadamente a la mitad su incidencia en la población española [Internet]. 3 Abr 2017 [citado 12 Feb 2019] Disponible en: [https://www.separ.es/sites/default/files/SEPAR\\_NP\\_incremento\\_mortalidad\\_por\\_neumon%C3%ADa\\_0.pdf](https://www.separ.es/sites/default/files/SEPAR_NP_incremento_mortalidad_por_neumon%C3%ADa_0.pdf)

19. Klarin B, Adolfsson A, Torstensson A, Larsson A. Can probiotics be an alternative to chlorhexidine for oral care in the mechanically ventilated patient? A multicentre, prospective, randomised controlled open trial. *J Crit Care*. 2018; 22: 272
20. Zeng J, Ting Wang C, Shen Zhang F, Qi F, Fu Wang S, Ma S et al. Effect of probiotics on the incidence of ventilator-associated pneumonia in critically ill patients: a randomized controlled multicenter trial. *Intensive Care Med*. 2016; 42: 1018-28
21. Mahmoodpoor A, Hamishehkar H, Asghari R, Abri R, Shadvar K, Sanaie S. Effect of a Probiotic Preparation in Ventilator-Associated Pneumonia in Critically Ill Patients admitted to the Intensive Care Unit: A Prospective Double-Blind Randomized Controlled Trial. *Nutr Clin Care*. 2019; 34(1): 156-62
22. Manzanares W, Lemieux M, Langlois PL, Wischmeyer PE. Probiotic and synbiotic therapy in critical illness: a systematic review and meta-analysis. *J Crit Care*. 2016; 20: 262
23. Baselski V, Klutts JS. Quantity cultures of bronchoscopically obtained specimens should be performed for optimal management of ventilator-associated pneumonia. *J Clin Microbiol*. 2013; 51: 740-744
24. Kollef MH. What is ventilator-associated pneumonia and why is it important? *Respir. Care*. 2005; 50: 714-21
25. Akrami K, Sweeney DA. The microbiome of the critically ill patient. *J Crit Care*. 2017; 23.
26. Karacaer F, Hamed I, Özogul F, Glew RH, Özcengiz D. The function of probiotics on the treatment of Ventilator-Associated pneumonia (VAP): Facts and gaps. *J Med Microbiol*. 2017; 66: 1275-85
27. Gómez Duque M, Acero F. Composición y funciones de la flora bacteriana intestinal. *Revista Repertorio De Medicina Y Cirugía [revista en internet]* 2011 [citado 16 abr 2019]; 20 (2), 74-82. Disponible en: <https://revistas.fucsalud.edu.co/index.php/repertorio/article/view/680>
28. Kooshki A, Khazaei Z, Zargui A, Rad M, Tabaraie Y. Prebiotic prophylaxis of ventilator-associated pneumonia a randomized clinical trial. *Biomedical Research and Therapy*. 2018; 5 (5): 2287-95

29. Shimizu K, Yamada T, Ogura H, Mohri T, Kiguchi T, Fujimi S et al. Synbiotics modulate gut microbiota and reduce enteritis and ventilator-associated pneumonia in patients with sepsis: a randomized controlled trial. *J. Crit Care.* 2018; 22: 239
30. Wheeler KE, Cook DJ, Mehta S, Calce A, Guenette M, Perreault MM et al. Use of probiotics to prevent Ventilator-Associated pneumonia : A survey of pharmacists' attitudes. *J. Crit. Care.* 2016 ; 31 : 221-26
31. Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS. Buscador medicamentos público [Internet]. España: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [citado 4 may 2019]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>
32. Ministerio de Sanidad y Política Social. Unidades de Cuidados Intensivos. Estándares y Recomendaciones [Internet]. Comunidad de Madrid; 2010 [citado 4 may 2019]. Disponible en : <http://www.mscbs.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/docs/UCI.pdf>
33. Virk HS, Wiersinga WJ. Current place of probiotics for VAP. *J Crit Care.* 2019; 23: 46

# ANEXO

Anexo 1. Características principales de los artículos incluidos en la revisión

Título, país y año	Autor/es	Objetivo	Diseño/sujetos	Metodología	Principales resultados
<p><b>Randomized controlled study of probiotics containing <i>Lactobacillus casei</i> (Shirota strain) for prevention of ventilator-associated pneumonia (Tailandia, 2015)</b></p>	<p>Rongrungruang Y, Krajangwittaya D, Pholtawornkulchai K, Tiengrim S, Thamlikitkul V</p>	<p>Evaluar la eficacia de los probióticos que contienen <i>Lactobacillus casei</i> en la prevención de NAVM en pacientes con VM.</p>	<p>Ensayo controlado prospectivo, aleatorizado y abierto con 150 pacientes divididos en dos grupos.</p>	<p>Todos los pacientes recibieron cuidados estándar del hospital para la prevención de NAVM. Los pacientes que recibieron probióticos recibieron limpieza bucal con 80ml de <i>L. Casei</i> después de cada limpieza bucal con clorhexidina 2% y 80ml por sonda nasogástrica (SNG) durante 28 días. Se tomaron muestra orofaríngeas los días 0,7 y 28.</p>	<p>Se observó una menor incidencia de algunas bacterias resistentes cultivadas a partir de hisopos orofaríngeos en el grupo de probióticos. La administración de probióticos que contienen <i>L. casei</i> tiene una tendencia a reducir la incidencia de NAVM y la colonización con bacterias resistentes en la cavidad orofaríngea sin efectos significativos sobre la mortalidad y la duración de la estancia hospitalaria.</p>
<p><b>Effect of probiotics on the incidence of ventilator-associated pneumonia in critically ill patients: a randomized controlled multicentre trial (China, 2016)</b></p>	<p>Zeng J, Ting Wang C, Shen Zhang F, Qi F, Fu Wang S, Ma S et al</p>	<p>Evaluar el efecto potencial preventivo de los probióticos en la NAVM.</p>	<p>Ensayo abierto, prospectivo, aleatorizado y multicéntrico controlado con 250 pacientes divididos en dos grupos</p>	<p>El grupo que tomó probióticos, tomaba 3 veces al día una pastilla que contiene 0,5g <i>Bacillus subtilis</i> y <i>Enterococcus faecalis</i> por SNG. Ambos grupos recibieron los cuidados preventivos de NAVM del hospital, fueron evaluados diariamente por la presencia de NAVM y la nutrición enteral (NE) se comenzó lo antes posible.</p>	<p>En el grupo que tomó probióticos: la incidencia de NAVM fue significativamente menor y el tiempo medio en desarrollar NAVM fue significativamente mayor respecto al grupo control. La administración de probióticos no produjo ninguna reducción en el consumo de antimicrobianos, la duración de la ventilación mecánica, la mortalidad y la duración de la estancia hospitalaria.</p>

<p><b>Evidence in the eye of the beholder: about probiotics and VAP prevention (2016)</b></p>	<p>Blot S, Torres A, Francois B</p>	<p>Revisar y analizar los resultados obtenidos en el artículo <i>Effect of probiotics on the incidence of ventilator-associated pneumonia in critically ill patients: a randomized controlled multicentre trial.</i></p>	<p>Revisión narrativa</p>	<p>La incidencia de NAVM entre ambos grupos fue muy alta teniendo una baja severidad y mortalidad. Esto podría ser debido a unos cuidados pobres para la prevención de NAVM o por un enfoque diagnóstico menos estricto para NAVM. Es por esto que se recomienda desarrollar un protocolo específico de prevención de NAVM para todas las UCIs.</p> <p>También la evidencia científica variable hace que existan varias dudas, como: ¿por qué aparecen los efectos beneficiosos tan pronto si producen un cambio en la inmunomodulación? ¿Es cierto que los probióticos pueden crear resistencia a ciertas bacterias beneficiosas? Además, existe una gran heterogeneidad en los probióticos utilizados y las dosis. Es por todo esto que se necesita un estudio aleatorio grupal expansivo y a largo plazo, en lugar de un estudio que aleatorice los casos seleccionados.</p>
---	-------------------------------------	--	---------------------------	---

<p><b>Probiotic and synbiotic therapy in critical illness: a systematic review and meta-analysis (2016)</b></p>	<p>Manzanares W, Lemieux M, Langlois PL, Wischmeyer PE</p>	<p>Averiguar la eficacia de los probióticos como una estrategia única o en combinación con simbióticos respecto al a NAVM.</p>	<p>Revisión sistemática de 30 estudios.</p>		<p>Los probióticos se asociaron a una reducción significativa de infecciones y NAVM, no tenía ningún efecto en la mortalidad y en la duración de la estancia. Cuatro ensayos que administraron simbióticos no tuvieron efecto sobre las infecciones. Sin embargo, en 10 que lo administraron solos, hubo una reducción significativa en la incidencia de infecciones.</p>
<p><b>Probiotics: Prevention of Severe Pneumonia and Endotracheal Colonization trial-Prospect: a pilot trial (Canadá y Estados Unidos, 2016)</b></p>	<p>Cook DJ, Johnstone J, Marshall JC, Lauzier F, Thabane L, Mehta S et al.</p>	<p>Determinar la viabilidad de realizar un ensayo más amplio de probióticos para prevenir la NAVM en pacientes con VM en la UCI.</p>	<p>Ensayo ciego aleatorizado con 150 pacientes divididos en dos grupos</p>	<p>Los pacientes del grupo probióticos tomaron una cápsula que contenía <i>L. rhamnosus GG</i> administrada por SNG o sonda duodenal dos veces al día. El otro grupo tomó placebo.</p>	<p>Entre ambos grupos la incidencia de NAVM fue un 19%. Los probióticos siguen siendo un método prometedor para prevenir la NAVM y otras infecciones en pacientes críticos. Por ello es necesario y viable llevar a cabo un ensayo más amplio para investigar el efecto de <i>L. rhamnosus GG</i> en la NAVM y otras infecciones nosocomiales.</p>

<p><b>Use of probiotics to prevent ventilator-associated pneumonia: A survey of pharmacists' attitudes (Canadá, 2016)</b></p>	<p>Wheeler KE, Cook DJ, Mehta S, Calce A, Guenette M, Perreault MM et al.</p>	<p>Describir las actitudes de los farmacéuticos con respecto al uso de probióticos en la UCI, evaluar el conocimiento de los farmacéuticos y el uso de probióticos en pacientes en estado crítico.</p>	<p>Encuesta por internet autoadministrada a todos los farmacéuticos registrados en las UCIs pediátricas y de adultos en Canadá (294 farmacéuticos en total).</p>		<p>El 80% nunca recomendaría el uso de probióticos para la prevención de NAVM; el 43% estaba inseguro de la seguridad de los probióticos y el 47% de su eficacia; la gran mayoría recomendaría el uso de probióticos para la prevención de diarrea provocada por <i>Clostridium difficile</i> antes que para la NAVM; un 6,8% conocía las últimas publicaciones en apoyo al uso de probióticos para la prevención de NAVM; y el 38% no había usado probióticos en la UCI en el último año a pesar de estar disponibles en su hospital. Esto puede reflejar la calidad y cantidad de los ensayos aleatorios y datos de seguridad limitados sobre este tema</p>
<p><b>Probiotics for preventing Ventilator-Associated Pneumonia in Mechanically Ventilated patients: A Meta-Analysis with Trial Sequential Analysis (China, 2017)</b></p>	<p>Weng H, Li JG, Mao Z, Feng Y, Wang CY, Re XO et al.</p>	<p>Evaluar la efectividad y la seguridad de los probióticos para prevenir la NAVM.</p>	<p>Revisión sistemática de 13 ensayos controlados aleatorizados.</p>		<p>Los probióticos reducen la incidencia de NAVM al proporcionar beneficios clínicos y no hay diferencia significativa en la mortalidad en la UCI en pacientes expuestos a probióticos y no expuestos ni en la duración de estancia en la UCI</p>

<p><b>The function of probiotics on the treatment of ventilator-associated pneumonia (VAP): facts and gaps (2017)</b></p>	<p>Karacaer F, Hamed I, Özogul F, Glew RH, Özcengiz D</p>	<p>Revisar los estudios que se han realizado sobre los efectos beneficiosos de la administración de probióticos para disminuir la tasa de NAVM y evaluar las ventajas y los riesgos asociados con el tratamiento (tto) con probióticos para la NAVM.</p>	<p>Revisión narrativa</p>		<p>La profilaxis probiótica para la NAVM no erradica los microorganismos patógenos como lo hacen los antibióticos, pero puede retrasar el tiempo de la colonización bacteriana debido a su efecto antimicrobiano y antiinflamatorio.</p> <p>Tienen varias ventajas, como fácil administración, bajo coste y toxicidad mínima (entre las que se encuentran: endocarditis, resistencia a antibióticos, fungemia, bifidobacteriemia, meningitis, absceso intrabdominal y caries dentales)</p> <p>Se requieren estudios amplios, bien planificados, aleatorizados y multicéntricos para verificar la eficacia de los probióticos contra la NAVM antes de que puedan recomendarse para la aplicación clínica de rutina.</p>
---	---	--	---------------------------	--	--

<p><b>Association of prophylactic synbiotics with reduction in diarrhea and pneumonia in mechanically ventilated critically ill patients: A propensity score analysis (Japón, 2018)</b></p>	<p>Shimizu K, Ogura H, Kabata D, Shintani A, Tasaki O, Ojima M et al</p>	<p>Evaluar si el uso de probióticos y simbióticos reduce la incidencia de enteritis y otras complicaciones sépticas (como neumonía y bacteriemia) en pacientes con VM en la UCI.</p>	<p>Estudio de cohortes retrospectivo con 179 pacientes divididos en dos grupos</p>	<p>El probiótico y el prebiótico de elección fueron, respectivamente, Yakult BL Seichoyaku (contiene <i>Bifidobacterium Breve</i> y <i>Lactobacillus Casei</i>) 3g/día y galacto-oligosacáridos 10g/día. Ambos se iniciaron una vez la NE fue iniciada hasta 30 días. Además, se administró famotidina y propofol a ambos grupos.</p>	<p>En el grupo que se usaron simbióticos y probióticos, la incidencia de enteritis y NAVM fue significativamente baja. Por el contrario, la incidencia de bacteriemia no varió.</p>
<p><b>Can probiotics be an alternative to chlorhexidine for oral care in the mechanically ventilated patient? A multicentre, prospective, randomised controlled open trial (Suecia, 2018)</b></p>	<p>Klarin B, Adolfsson A, Torstensson A, Larsson A</p>	<p>Investigar si el probiótico <i>Lactobacillus plantarum</i> 299 (<i>Lp299</i>) puede servir como una alternativa a la clorhexidina u otros procedimientos para el cuidado oral en pacientes con VM.</p>	<p>Ensayo abierto controlado multicéntrico, prospectivo y aleatorizado con 50 pacientes en marzo de 2007 y con 100 pacientes en enero de 2015. Todos se dividieron en dos grupos.</p>	<p>Ambos grupos fueron tratados según el protocolo de estándar de la unidad, pero al grupo de intervención se añadió una limpieza de boca con gasas empapadas hasta 10ml en una solución que contenía <i>Lp299</i>. La NE fue iniciada una vez los pacientes estuvieron circulatoria y respiratoriamente estables. Se recogieron muestras orofaríngeas y traqueales.</p>	<p>El <i>Lp299</i> es tan efectivo como la clorhexidina para el cuidado oral de pacientes con VM. No se observaron efectos adversos al administrar <i>Lp299</i>. Los probióticos pueden ser una alternativa a otros procedimientos destinados a reducir la carga de microorganismos en la boca y orofaringe, y, por lo tanto, también pueden disminuir el riesgo de NAVM (aunque no hubo una diferencia significativa entre los grupos a la hora de contraer NAVM)</p>

<p><b>Prebiotic prophylaxis of ventilator-associated pneumonia a randomized clinical trial (Irán, 2018)</b></p>	<p>Kooshki A, Khazaei Z, Zargui A, Rad M, Tabaraie Y</p>	<p>Determinar los efectos del polvo de semilla de fenogreco cuando se utiliza como terapia complementaria con otros fármacos en la prevención de NAVM.</p>	<p>Ensayo clínico aleatorizado con 60 pacientes divididos en dos grupos.</p>	<p>Alternativamente los pacientes de ambos grupos tomaron 60 cc de semilla de fenogreco por SNG.</p>	<p>22 pacientes fueron diagnosticados de NAVM y el tiempo medio de aparición de NAVM fue de 8 días. Se ha visto que las semillas de fenogreco reducen significativamente el volumen residual gástrico y la aspiración respiratoria, y eventualmente produce una reducción de NAVM.</p>
<p><b>Synbiotics modulate gut microbiota and reduce enteritis and ventilator-associated pneumonia in patients with sepsis: a randomized controlled trial (Japón, 2018)</b></p>	<p>Shimizu K, Yamada T, Ogura H, Mohri T, Kiguchi T, Fujimi S et al</p>	<p>Evaluar si los simbióticos mantienen la microbiota y reducen las complicaciones infecciosas en pacientes con sepsis y VM.</p>	<p>Ensayo controlado, ciego, aleatorizado con 77 pacientes divididos en dos grupos</p>	<p>El probiótico y el prebiótico de elección fueron, respectivamente, Yakult BL Seichoyaku (contiene <i>Bifidobacterium Breve</i> y <i>Lactobacillus Casei</i>) 3g/día y galacto-oligosacáridos 10g/día. Ambos se iniciaron una vez la NE fue iniciada. Además, se recogieron muestras fecales semanales mediante frotis de recto.</p>	<p>No ocurrieron efectos adversos. La incidencia de complicaciones infecciosas, enteritis y de NAVM fue significativamente más baja en el grupo de los simbióticos. Pero no hubo diferencias significativas en el número de días sin VM, la mortalidad, la incidencia de bacteriemia y la duración de antibioterapia. Aun así, se necesita más investigación para investigar los efectos del tto simbiótico.</p>

<p><b>Current place of probiotics for VAP (Países Bajos, 2019)</b></p>	<p>Virk HS, Wiersinga WJ</p>	<p>Responder a varias preguntas: ¿Realmente funcionan? ¿Cuál es su mecanismo? ¿Es seguro?.</p>	<p>Revisión sistemática</p>		<p>Se ha visto que el uso de probióticos para el tto de NAVM reduce la incidencia de esta, aunque la evidencia sea de poca calidad. Además, en los distintos estudios hay grandes variaciones en las cepas probióticas utilizadas, dosis y vías de administración. Es por ello, que se necesita estudios a mayor escala para analizar los mecanismos que producen tales resultados.</p>
<p><b>Effect of a Probiotic Preparation in Ventilator-Associated Pneumonia in Critically Ill Patients admitted to the Intensive Care Unit: A Prospective Double-Blind Randomized Controlled Trial (Irán, 2019)</b></p>	<p>Mahmoodpoor A, Hamishehkar H, Asghari R, Abri R, Shadvar K, Sanaie S</p>	<p>Enseñar la eficacia y seguridad de la administración de probióticos compuestos para disminuir la incidencia de NAVM en pacientes ingresados en la UCI.</p>	<p>Ensayo controlado aleatorio, prospectivo y doble-ciego a 120 pacientes divididos en dos grupos</p>	<p>Ambos grupos recibieron los cuidados según el protocolo para la prevención de NAVM, antibioterapia necesaria y NE. Los pacientes del grupo que tomó probióticos tomaron 2 pastillas (contenían <i>Lactobacillus species</i>, <i>Bifidobacterium species</i> y <i>Streptococcus thermophilus</i>) c/12h durante 14 días por SNG. El otro grupo tomó placebo en vez de probióticos.</p>	<p>Los pacientes que recibieron probióticos tuvieron una menor incidencia de NAVM y estuvieron menos tiempo en la UCI y en el hospital en el grupo de probióticos. Aun así, los resultados de la administración de probióticos para la prevención de NAVM no son concluyentes en este ensayo, siendo necesario un buen diseño multicéntrico de estudios clínicos con una combinación definida de probióticos.</p>

