

**LACTOFERRINA ORAL EN LA PREVENCION DE LA SEPSIS NEONATAL.
METAANÁLISIS DE LA LITERATURA.**

SANDRA MILENA DEL TORO LOPEZ

**FUNDACIÓN CARDIOINFANTIL
ESCUELA DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD
UNIVERSIDAD DEL ROSARIO**

2016

RESUMEN

ANTECEDENTES

La sepsis es una causa importante de morbi/mortalidad en el recién nacido. La investigación de herramientas terapéuticas que permitan la prevención y manejo de esta entidad clínica es un campo activo de investigación. Se ha propuesto que la lactoferrina es eficaz en la prevención y manejo de la sepsis neonatal.

OBJETIVO

Determinar la eficacia de la lactoferrina oral en la prevención de la sepsis neonatal.

METODOLOGÍA

Se realizó un meta análisis de la literatura que incluyó ensayos clínicos controlados y aleatorizados. La búsqueda se realizó a través de las bases de datos Medline, Embase, LilaCS y a través del cochrane library y el registro de ensayos clínicos del instituto nacional de salud de Estados Unidos. Se realizó una evaluación cualitativa y cuantitativa de la información. Para variables cualitativas se estimaron riesgos relativos y para cuantitativas diferencias de promedios o diferencias estandarizadas de promedios.

RESULTADOS

La búsqueda sistemática permitió la identificación de 17 estudios de los cuales 8 fueron incluidos (1 excluido por no evaluar pacientes con sepsis) para un total de 1079 pacientes incluidos en el metaanálisis. Los estudios fueron calificados como de buena calidad metodológica. Se encontró que el uso de lactoferrina reduce significativamente la incidencia de sepsis (RR 0,45 IC95% 0,31), 0,66 y enterocolitis necrotizante RR 0,08 IC95% 0,02, 0,35 pero no tiene efecto sobre la mortalidad por sepsis RR 0,50 IC95% 0,06, 3,93.

CONCLUSIÓN

El uso de lactoferrina reduce la incidencia de sepsis y enterocolitis necrotizante en el recién nacido de muy bajo peso al nacer razón por la cual se sugiere su uso.

PALABRAS CLAVE (MeSH): Recién nacido, sepsis neonatal, lactoferrina.

TABLA DE CONTENIDO

RESUMEN	2
1. JUSTIFICACIÓN	5
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	6
2.1 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	6
3. MARCO TEÓRICO	8
3.1 SEPSIS NEONATAL	8
3.1.1 Definición	8
3.1.2 Clasificación	9
3.1.3 Impacto epidemiológico de la sepsis neonatal	10
3.1.4 Factores de riesgo	10
3.1.5 Microorganismos asociados a la sepsis neonatal	11
3.1.6 Fisiopatología	12
3.1.7 Diagnóstico	16
3.1.8 Tratamiento de la sepsis neonatal	18
3.2 LACTOFERRINA EN EL MANEJO DE LA SEPSIS	19
4. OBJETIVOS	22
4.1 OBJETIVO GENERAL	22
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	22
5. METODOLOGÍA	23
5.1 CRITERIOS DE SELECCION	23
Tipo de estudios	23
Tipo de intervenciones	23
Participantes	23
Criterios de exclusión	23
5.1.4 Desenlaces	23
5.2 CRITERIOS PARA LA BÚSQUDA DE LA EVIDENCIA CIENTÍFICA	24
5.2.1 Bases de datos	24
5.2.2 Palabras clave y estrategias de búsqueda	24
5.2.3 Otras fuentes de búsqueda	27
5.3 CRITERIOS PARA EL ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN	27
5.3.1 Identificación de los estudios	27
5.3.2 Evaluación del riesgo de sesgo	27
5.3.3 Evaluación de la heterogeneidad	28
5.3.4 Evaluación del efecto de la intervención	28
5.3.5 Control de sesgos	28
5.4 CONSIDERACIONES ÉTICAS	28
6. RESULTADOS	29
6.1 CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS	30
6.2 CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS EXCLUIDOS	34
6.3 EVALUACIÓN DE CALIDAD Y RIESGO DE SESGO DE PUBLICACIÓN	35
6.4 EFECTO DE LA INTERVENCION	36
6.4.1 Efecto de la lactoferrina sobre la incidencia de sepsis	36
6.4.2 Mortalidad por sepsis	37
6.4.3 Incidencia de la enterocolitis necrotizante	38
6.4.4 Sepsis por hongos	39

6.4.5 Retinopatía del recién nacido	39
6.4.6 Hemorragía periventricular	39
6.4.7 Infección urinaria.....	40
6.4.8 Displasia broncopulmonar	40
6.4.9 Días de hospitalización.....	40
6.4.10 Uso de antibióticos.....	40
7. DISCUSIÓN	41
8. CONCLUSIONES	44
9.RECOMENDACIONES.....	44
10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	45
ANEXOS	50

1. JUSTIFICACIÓN

La sepsis neonatal es una condición frecuente que conduce a la muerte de entre el 10 y 50% de los pacientes (1), por este motivo la búsqueda de nuevas herramientas terapéuticas para esta condición se es un campo activo de investigación. Igualmente, a pesar de la caracterización de factores de riesgos para la sepsis neonatal, aún falta el desarrollo de nuevas estrategias que permitan disminuir la frecuencia de la enfermedad.

La evidencia experimental ha mostrado que la lactoferrina puede ser útil en el manejo y prevención de la sepsis neonatal, sin embargo, es necesario un abordaje sistemático de la evidencia clínica con el fin de determinar si es una intervención eficaz (2). La evaluación de su eficacia a través de esta revisión sistemática permite un análisis de los estudios disponibles hasta la actualidad que aportan el mejor nivel de evidencia. No existe en la actualidad consenso sobre la eficacia del uso de la lactoferrina en la prevención de la sepsis y no se había realizado una revisión que condensara los ensayos clínicos existentes en la literatura.

Los resultados que arroja este trabajo de investigación sirven como base para la discusión sobre la aplicación clínica de la lactoferrina en el manejo y prevención de recién nacidos con sepsis con el mayor nivel de evidencia. Así mismo los resultados que arroja esta revisión permitirán a futuro realizar un análisis de su costo efectividad.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las enfermedades infecciones producen el 25% de las muertes en niños menores de 5 años y de ellas la mitad ocurren en el periodo prenatal. Dentro de los objetivos de desarrollo del milenio del Banco Mundial, la reducción de la mortalidad infantil es una prioridad en todas las naciones, por lo que la investigación en tecnologías en salud dirigidas a la prevención y tratamiento de la sepsis tienen un alto impacto en este proceso (3).

Además de la mortalidad, la sepsis neonatal produce complicaciones que comprometen el normal desarrollo del recién nacido y pueden conducir a un impacto permanente sobre su calidad de vida (4). La búsqueda de nuevas herramientas terapéuticas que contribuyan a una pronta recuperación y reduzcan la aparición de complicaciones secundarias es un campo activo de investigación.

En la actualidad se ha propuesto la utilidad de la lactoferrina en la prevención y manejo de la sepsis en el periodo neonatal. La lactoferrina podría disminuir también la mortalidad por sepsis, sin embargo, no existe consenso sobre los efectos de la lactoferrina en la sepsis neonatal. Un abordaje sistemático permite explorar de manera adecuada la eficacia de la lactoferrina para el manejo de la sepsis neonatal.

2.1 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

A través de esta revisión sistemática se planteó dar respuesta a la siguiente pregunta de investigación:

¿El uso de lactoferrina oral es eficaz, comparada con placebo, en la prevención de la sepsis neonatal tardía, reducción de la mortalidad por sepsis e incidencia de la enterocolitis necrotizante?

Tabla 1. Componentes de la pregunta de investigación

Población	Recien nacidos pretérmino de bajo peso o muy bajo peso al nacer
Intervención	Lactoferrina por vía oral como método preventivo
Comparador	Placebo, no intervención
Outcome (desenlace)	<ul style="list-style-type: none">• Incidencia de la sepsis• Mortalidad por sepsis• Incidencia de la enterocolitis necrotizante

3. MARCO TEÓRICO

3.1 SEPSIS NEONATAL

3.1.1 Definición

La sepsis neonatal es un cuadro clínico que se caracteriza por la presencia de un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica o fetal, manifestaciones clínicas de infección (ver cuadro 1) así como el aislamiento en sangre de un agente patógeno (ideal, aunque no siempre alcanzable) (5).

Cuadro 1. Signos clínicos de sepsis neonatal

1. Taquipnea (Frecuencia respiratoria > 60/minuto), retracción, desaturación o quejido. Frecuencia respiratoria > 2 DS para la edad o requerimiento de soporte ventilatorio.
2. Taquicardia: frecuencia cardíaca > 2 DS para la edad sostenida por ½ a 4 horas. Bradicardia: frecuencia cardíaca < 2 DS para la edad. Descartando otras causas.
3. Inestabilidad térmica (< 36 o > 37,9°).
4. Llenado capilar > 3 segundos.
5. Conteo de leucocitos < 4.000 o > 34.000. O variación < o > al 20% para la edad. O índice I/T > 0,20.
6. Proteína C reactiva (PCR) positiva.

*Debe encontrarse al menos fiebre y/o alteración del conteo leucocitario más dos de los signos anteriormente mencionados. Abreviaturas: DS: Desviaciones estándar

No obstante no existe una única definición de sepsis neonatal, mas aún si se tienen en cuenta la dificultad de lograr obtener un hemocultivo positivo en un neonato (considerado gold estándar para el diagnóstico). Por otra parte, algunos autores han criticado el uso de los criterios de respuesta inflamatoria sistémica en

la definición de sepsis. En un estudio de cohorte retrospectiva se estudio la frecuencia de presentación de signos de respuesta inflamatoria sistémica en neonatos con sepsis con y sin hemocultivo positivo. En el se encontró que en la mitad de los recién nacidos con sepsis probada a través de hemocultivo los criterios de definición habituales no funcionarían (6). Por este motivo se ha sugerido la necesidad de generar un consenso internacional en torno a las definiciones de sepsis para este grupo poblacional (7).

3.1.2 Clasificación

De acuerdo al mecanismo de transmisión se considera la existencia de dos tipos de sepsis neonatal:

1. **Sepsis de inicio temprano.** Ocurre en las primeras 72 horas de vida (recién nacidos de muy bajo peso) o durante los primeros 7 días de vida y es producida por microorganismos provenientes de la madre, la vía de infección puede ser transplacentaria o bien por vía ascendente a través del canal vaginal (8).
2. **Sepsis de inicio tardío.** Ocurre después de las 72 de vida. El mecanismos de infección puede ser nosocomial o adquirido en la comunidad (9). Es de importancia mencionar que existen diferentes criterios en la definición de este tipo de sepsis, algunos autores mencionan que este tipo de sepsis inicia a los 7 días o a las 48 horas (10).

Cada uno de estos tipos posee características particulares las cuales serán abordadas a lo largo de este capítulo.

3.1.3 Impacto epidemiológico de la sepsis neonatal

A pesar de los avances logrados en el cuidado del recién nacido en los últimos años, la sepsis neonatal continua siendo una importante causa de morbilidad y mortalidad en los neonatos pretérmino y a término (11), la carga de la enfermedad es aún mayor en los recién nacidos de muy bajo peso (4). La frecuencia e impacto de la enfermedad se incrementan de manera inversamente proporción al peso del recién nacido.

La sepsis causa alrededor de 2.6 millones de muertes neonatales al año, la mayoría de ellas en países en vías de desarrollo; es la tercera causa de mortalidad neonatal antecedida únicamente de las complicaciones del parto y prematuridad. La sepsis es responsable del 13% del total de mortalidad en el periodo neonatal y del 42% de las muertes en la primera semana de vida (12). En nuestro medio el impacto de la sepsis está íntimamente relacionado con el bajo nivel educativo de los padres y la pobreza (13).

La incidencia de la sepsis de origen temprano ha sido estimado en 1 a 2 de cada 1000 nacidos vivos. La sepsis tardía se presenta en su mayoría en los recién nacidos pretérmino y en los recién nacidos de muy bajo peso. En los recién nacidos pretérmino de entre 34 y 37 semanas la prevalencia es del 10%. En los recién nacidos de muy bajo peso la prevalencia es del 30%. La mortalidad en los casos de sepsis de inicio temprano es del 3% para neonatos a término y del 16% para los recién nacidos de muy bajo peso. En los casos de sepsis tardía la mortalidad puede llegar a ser del 50% en los recién nacidos de muy bajo peso (8).

3.1.4 Factores de riesgo

Se han caracterizado varios factores de riesgo para el desarrollo de la sepsis neonatal. En la tabla 2 se presenta un resumen de los factores de riesgo para la sepsis temprana y tardía.

Tabla 2. Factores de riesgo para la sepsis neonatal

Sepsis temprana	Sepsis tardía
Factores de riesgo maternos	
<ul style="list-style-type: none"> • Ruptura prematura de membranas • Infección materna en el periparto • Bajo estrato socioeconómico 	<ul style="list-style-type: none"> • Consumo de corticoides en el embarazo
Factores de riesgo neonatales	
<ul style="list-style-type: none"> • Prematurez (<37 semanas) • Muy bajo peso al nacer (<1500 gramos) • Estrés fetal • Anemia • Hemorragia intraventricular • Hipotermia • Trastornos metabólicos 	<ul style="list-style-type: none"> • Muy bajo peso al nacer • Hospitalización • Uso de cateter • Hemorragia intraventricular • Nutrición parenteral • Enterocolitis necrotizante • Pérdida de las barreras naturales de defensa

Fuente. Elaboración propia de la autora basada en (14).

Si bien en la actualidad se conocen los factores de riesgo para el desarrollo de la sepsis, la evaluación y prevención del riesgo es aún imperfecta. La investigación sobre marcadores de infección en tiempo real y el desarrollo de técnicas que permitan la identificación rápida de la bacteremia sin duda tendrán un impacto sobre la carga que produce esta condición clínica (15).

3.1.5 Microorganismos asociados a la sepsis neonatal

En los casos de sepsis temprana y tardía se identifica un perfil diferentes de microorganismos causantes de la infección, esto, a su vez, determinado por el mecanismo diferencial en el que se produce la infección.

En los casos de sepsis de inicio temprano la mayoría de casos se produce por infección bacteriana siendo en orden de frecuencia el *Streptococcus agalactiae* y la *Escherichia coli* los más comunes, le siguen la *Listeria monocytogenes*, *Streptococcus*

pyogenes, *Viridans streptococci*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococci* y *Pseudomonas aeruginosa*. La infección por *Streptococcus agalactiae* representa alrededor del 70% de los casos (16).

Las bacterias gram positivas son la causa más frecuente de sepsis de inicio tardío (alrededor del 70% de los casos). La infección por estafilococos coagulasa negativos es a su vez el 68% de estas infecciones por gram positivos y representa el 48% de todos los casos. Las bacterias gram negativas producen el 18% de los casos y el 12% restante es generado es causado por hongos siendo la *Candida albicans* el más frecuente (17).

3.1.6 Fisiopatología

Los neonatos que requieren hospitalización en una unidad de cuidado intensivo neonatal tienen alto riesgo de desarrollar procesos infecciosos, debido a que tienen múltiples factores de riesgo inherentes a su grupo etáreo, tener un sistema inmune inmaduro y estar sometidos a procedimientos invasivos como colocación de accesos vasculares, toma de muestras e intubación orotraqueal entre otros; que predisponen de una u otra forma a desarrollar signos de respuesta inflamatoria sistémica secundaria a sepsis. Además, se debe tener en cuenta que el recién nacido puede adquirir la infección por vía vertical (ruta transplacentaria, líquido amniótico, vasos coriónicos, canal del parto) u horizontal (Infección por cuidados asociados a la salud, contacto familiar). Los factores de riesgo principalmente asociados con la infección están relacionados con parto prolongado, parto instrumentado, prematuridad extrema, bajo peso al nacer, asfixia perinatal, ventilación mecánica, cateterismo prolongado, hacinamiento, ruptura prematura de membranas, corioamnionitis (18).

La fisiopatología de la sepsis neonatal implica procesos de reconocimiento microbiano, producción de citoquinas, quimioquinas y moléculas de adhesión, activación del complemento, reclutamiento de celular de la inmunidad, activación de la cascada de coagulación y activación del endotelio vascular (9). En el momento de ingreso del microbio, productos de éste actúan como ligandos de los receptores reconocedores de patrones (PRR) que se encuentran en las células reconocedoras de antígenos, entre los más conocidos productos se encuentra el lipopolisacárido (LPS).

El LPS constituye el Patrón Molecular asociado a Patógenos (PAMP's) prototipo, exclusivo de las bacterias gram negativas y que se une específicamente a los receptores TLR-4. Otros ligandos son el ácido lipoteicoico que es de las bacterias gram positivas y se une al TLR-2 y el PAMP viral que se constituye de RNA de doble cadena y su ligando es el TLR-3 (19).

Posterior al proceso de reconocimiento, se encuentra el Patrón molecular asociado a Daño/peligro que constituyen proteínas intracelulares o mediadores liberados por las células que se encuentran en el proceso de muerte celular o que han sufrido alguna lesión, entre los que se encuentran:

- El grupo de proteínas de alta movilidad (HMGB1), producidas por macrófagos y endotelio estimulados por LPS o TNF α . Actúan a través del TLR -4 y TLR - 2 e inducen la producción de citoquinas, activación de coagulación y reclutamiento neutrófilos. Además, de participar en procesos de disrupción de las uniones epiteliales en el intestino por medio de RNI, aumentando la translocación bacteriana que explicarían cuadros de enterocolitis necrotizante en el recién nacido, aunque se encuentra aún en investigación (20).
- Proteínas de Shock Térmico (Hsp) que activan la señalización proinflamatoria por su unión a TLR, regulan la función neutrófilos, y constituyen adyuvantes inmunes. Niveles elevados de Hsp 60 y 70 tomados

en el ingreso a UCI pediátrica se asocia con mayor progresión a shock séptico y muerte (19).

- Ácido úrico, el cual aumenta la producción de citoquinas, reclutamiento de PMN, y estimulación de células dendríticas (19).

Se produce la amplificación de la respuesta inmune innata con la producción de citoquinas IL-1, 6, 8, 12, 18, IFN γ y TNF α . En neonatos se producen menos IL1, IL12, IFN γ y TNF α y se debe principalmente a una disminución en la producción de las vías de señalización del TLR como MyD88, IRF5 y p38, que se relaciona con la edad gestacional. En un estudio reciente, la IL-18 se postula como un biomarcador predictivo para diferenciar neonatos infectados de los no infectados. Sus funciones incluyen disminución de la apoptosis de PMN, potenciar producción de IFN, e inducir la producción de IL-1, IL-8 t TNF (21). Estas citoquinas promueven la activación endotelial, induciendo la expresión de moléculas de adhesión y la producción de quimoquinas (19).

Las quimoquinas son necesarias para que haya una atracción y acumulación de leucocitos efectiva y específica. La quimiotaxis deficiente se relaciona con inadecuado reclutamiento de leucocitos y pobre estimulación del complemento. Se reconocen IP – 10, CCL5, MCP -1, MIP-1, IL-8, C3a y C5a. La activación de las moléculas de adhesión es a través del endotelio activado y son moléculas proteicas responsables de las diferentes vías de recirculación y asentamiento leucocitario. Tienen gran importancia en el proceso de migración leucocitaria (rodamiento, activación, adhesión y diapedesis). El sistema antiinflamatorio realiza la homeostasis entre sustancias proinflamatorias y antiinflamatorias es vital para limitar la infección del patógeno, pero además, para prevenir una respuesta inmune excesiva que no se pueda controlar. Incluyen TGF β , IL-4, IL-10, IL-11, IL-13 y tienen como función disminuir la activación de células fagocíticas, bloquear la fiebre, modificar la expresión de factores de la coagulación y disminuir la producción de ROI/RNI y mediadores vasoactivos y el aumento de estas sustancias se han evidenciado en sepsis neonatal con tratamiento adecuado (22).

La activación del complemento es un componente de vital importancia de la inmunidad innata que facilita la muerte bacteriana a través del proceso de opsonización y actividad microbicida directa. Además, posee actividad quimiotáctica y anafiláctica, que aumenta el reclutamiento leucocitario y la permeabilidad vascular, tiene la capacidad de activar otros procesos como coagulación, producción de citoquinas y activación leucocitaria. En los neonatos, en especial los prematuros, tienen niveles basales disminuidos de proteínas del complemento y funciona principalmente por las vías alternativa y clásica. La activación de los leucocitos mediada por el complemento en sepsis ocurre principalmente por los receptores CR1 (C3b), CR3 y el C5aR (C5a), facilitando la opsonización, redistribución del flujo sanguíneo, aumento de inflamación, agregación plaquetaria y liberación de reactantes de oxígeno. Adicionalmente, la activación del CR3 facilita la adhesión leucocitaria, fagocitosis, migración y activación. Su actividad está disminuida en los neonatos, y se cree que es la causa en la disminución de la quimiotaxis y transmigración. La regulación del complemento se realiza por CD59 que bloquea la formación de C9, CD55 desestabiliza a CR1 y a las convertasas de C3 y C5, y CD35 que acelera la desactivación de C3b. El rol de estos reguladores en sepsis neonatal es desconocido. Desregulación del complemento va a llevar a un ciclo vicioso de estimulación celular excesiva, producción de citoquinas, activación endotelial y daño tisular local (19).

El papel de los neutrófilos es importante en la producción de moléculas de adhesión y componentes del sistema inmune, pero también puede provocar daño tisular irreversible y lesión celular. En neonatos, son inmaduros y se caracterizan por su morfología en banda. El desarrollo de un estado procoagulante en la microvasculatura constituye un mecanismo de defensa natural, al atrapar los patógenos y prevenir su diseminación por lo que constituyen otro paso importante para prevenir muerte pos sepsis, ya que bajos niveles de Proteína C en RNPT se asocia como predictor de muerte (22).

En el endotelio la expresión de TLR (TLR4) permite activarse en presencia de componentes patógenos, promoviendo la producción de citoquinas, quimioquinas y moléculas de adhesión que facilitan el reclutamiento y migración leucocitaria. Además, produce sustancias vasocativas como PAF, Tromboxanos, leucotrienos, NO, histamina, bradiquinina, prostaglandinas, niveles aumentados de fosfolipasa A2 (PMN) en neonatos con sepsis. Se produce un desbalance entre sustancias vasoconstrictoras y vasodilatadoras y el daño endotelial promueve la producción de endotelina en vez de NO, favoreciendo la isquemia y la lesión tisular, la apoptosis endotelial, la separación de la lámina y alteraciones en el tono vascular promueven fuga capilar de proteínas y plasma produciendo hipovolemia y shock (20).

3.1.7 Diagnóstico

La observación y vigilancia clínicas son fundamentales para lograr el diagnóstico de la sepsis neonatal. Los signos y síntomas de infección suelen ser inespecíficos y estar relacionados con la edad gestacional y severidad del cuadro infeccioso (23). Dentro de los hallazgos clínicos se encuentran:

1. Neurológicos: somnolencia, irritabilidad, convulsiones.
2. Respiratoria: signos de dificultad respiratoria, desaturación, apnea, cianosis de causa no cardiogénica.
3. Gastrointestinales: intolerancia a la vía oral.
4. Cardiovasculares: Hipotensión, mala perfusión, taquicardia, disfunción miocárdica.
5. Fiebre o hipotermia
6. Metabólicos: hipoglucemia, hiperglucemia, ictericia.

La combinación de las manifestaciones clínicas junto con resultados paraclínicos permite el diagnóstico de la sepsis neonatal. El hemocultivo continua siendo considerado como “gold estándar” para el diagnóstico de la sepsis, sin embargo, es bueno tener en cuenta que este examen puede presentar resultados falsos positivos y falsos negativos y, además, sus resultados son tiempo-demandantes y la toma de decisiones sobre la instauración del tratamiento no puede esperar al resultado del cultivo, en recién nacidos se han reportado tasas bajas de hemocultivos positivos (30%) (24).

1. **Hemograma.** El recuento de glóbulos blancos en la sangre es un importante indicador de la presencia de infección (leucopenia o leucocitosis). El conteo de leucocitos y neutrófilos maduros, los neutrófilos inmaduros y la relación entre neutrófilos maduros/inmaduros permite tener elementos diagnósticos para la infección. Una relación elevada de neutrófilos inmaduros y totales apoya firmemente el diagnóstico de infección. La trombocitopenia se asocia con infecciones severas y sirve como factor pronóstico.
2. **Proteína C reactiva.** Posee un buen perfil de sensibilidad para el diagnóstico de sepsis sin embargo no permite una detección temprana de la sepsis ya que el tiempo de liberación de la proteína es de 6 horas. La medición seriada de esta proteína mejora su perfil diagnóstico (25).
3. **Factor estimulante de colonias de granulocitos.** No esta disponible en todos los centros de atención y por este motivo su uso no se ha extendido como herramienta diagnóstica. Su medición cuando se utilizan puntos de corte de 200 pg/ml muestra una sensibilidad del 95% y especificidad del 99% para el diagnóstico de infección.
4. **Procalcitonina.** Es más específico que la proteína c Reactiva en el diagnóstico de la infección bacteriana. Sus niveles se incrementan luego de 4 horas de acción de las endotoxinas bacterianas con un pico a las 6 y 8 horas. La procalcitonina tiene una baja especificidad (65%) (26).

5. **Interleucina 6.** Es un marcador de inflamación y ha sido utilizado como marcador precoz de infección. Posee una sensibilidad de entre el 87 y 100% y un valor predictivo negativo de 93%. La sensibilidad cae después de las 24 a 48 horas de instaurado el cuadro clínico momento en el cual pierde poder diagnóstico (27).
6. **Reacción en cadena de la polimerasa.** Posee niveles de sensibilidad y especificidad altos, su costo elevado limita su uso de rutina. Permite una detección temprana de la sepsis (28).

Otros exámenes paraclínicos como la radiografía de torax, cultivos de líquidos cefalorraquídeo, urocultivo y aspirado gástrico entre otros también son utilizados de acuerdo a la sospecha del clínico.

De acuerdo a las pruebas clínicas y paraclínicas obtenidas se pueden tener casos de sepsis confirmada, probable y posible. Cuando existen criterios clínicos y un hemocultivo positivo se considera que se trata de un caso de sepsis confirmada. Cuando existe la sospecha clínica sin cultivos positivos, pero se presentan dos variables de laboratorio alteradas se considera un caso de sepsis probable. Si el paciente no presenta dos laboratorios alterados pero presenta elevación de la proteína c reactiva a niveles de más de 10 mg/dl se clasifica como una sepsis posible (29).

3.1.8 Tratamiento de la sepsis neonatal

El manejo integral del paciente con sepsis incluye el uso de antibióticos, soporte ventilatorio, nutrición parenteral entre otras herramientas terapéuticas de acuerdo al estado clínico y necesidades del paciente.

El inicio del esquema antibiótico empírico está orientado de acuerdo al perfil epidemiológico, sensibilidad antibiótica del centro hospitalario donde se inicia el manejo y de acuerdo al tipo de presentación de la sepsis neonatal. Para sepsis de inicio temprano se recomienda iniciar manejo antibiótico empírico de ampicilina más un aminoglicósido y luego ajustar el manejo de acuerdo al perfil de

sensibilidad obtenido en el cultivo. Para manejo de sepsis de inicio tardío el esquema empírico incluye vancomicina y un aminoglicósido ajustando el manejo de acuerdo al perfil de sensibilidad obtenido en el cultivo (30).

3.2 LACTOFERRINA EN EL MANEJO DE LA SEPSIS

La lactoferrina es una glicoproteína globular de 80 kDa perteneciente a la familia de las transferrinas presente en la leche materna, fue descubierta en el año 1939 y aislada en la leche materna en 1960. Además de encontrarse en la leche materna también ha sido identificada en otros fluidos orgánicos como las secreciones pancreáticas y bronquiales, saliva y bilis. En la leche humana las concentraciones de lactoferrina oscilan entre 2-3 mg/ml, en el calostro y de 1-1,5 mg/ml en la leche madura y es una de las principales proteínas de la leche materna representando alrededor del 15% del contenido proteico de la leche (31).

La lactoferrina posee la capacidad de unirse a a dos átomos de hierro férrico, conjuntamente con los aniones bicarbonato. La lactoferrina posee una sola cadena de 692 a 703 aminoácidos con enlaces disulfuro intramoleculares formando dos lóbulos N y C- terminales con 37% de homología entre ellos. Esta proteína se sintetiza como una molécula de 711 aminoácidos con una secuencia de 19 aminoácidos correspondiente al péptido señal que al ser removido genera la proteína final (32).

Es una proteína capaz de resistir a la proteólisis, principalmente cuando se encuentra ligada al hierro, resistiendo la acción de la pepsina y enzimas pancreáticas (33). Se ha sugerido que además la lactoferrina es absorbida, circula a través de la sangre y soporta la acción de otras enzimas en diferentes tejidos del cuerpo, prueba de ello es el aislamiento de la lactoferrina a través de la orina (34).

La lactoferrina posee varias funciones biológicas. Una de ellas es servir como reservorio de hierro en el recién nacido. En recién nacidos se produce una mejor

absorción y aprovechamiento del hierro suministrado a través de la lactoferrina que a través de suplementos de hierro (35).

Otra de las propiedades biológicas de la lactoferrina es su capacidad antimicrobiana. Este efecto lo logra bien por la estimulación del sistema inmunológico, bien por su contenido de hierro. Se ha demostrado que las partes desnaturalizadas de la proteína conservan estas propiedades. En el recién nacido esta función biológica es de trascendental importancia para evitar el desarrollo de infecciones. Recientemente también ha cobrado importancia el estudio de las propiedades antivirales también relevantes para el mantenimiento del estado de salud del neonato (36).

También se ha descrito la función biológica de la lactoferrina como factor de crecimiento. Se ha encontrado que la lactoferrina promueve el crecimiento de las microvellosidades intestinales favoreciendo la adecuada absorción de los nutrientes. Es posible que la lactoferrina funcione también como factor de crecimiento para otros tejidos, sin embargo, esta función es aún objeto de investigación (37).

En la actualidad se encuentran presentaciones comerciales de lactoferrina bovina y lactoferrina humana recombinante conocida como talactoferrina. Se han desarrollado ensayos clínicos de fases I, II y III que han mostrado la seguridad y eficacia de la lactoferrina en humanos. Las presentaciones farmacéuticas disponibles en la actualidad incluyen cápsulas, solución oral o como parte de otros suplementos dietarios.

Se han estudiado varias aplicaciones de la lactoferrina, algunas de ellas diferentes a las inicialmente descritas como sus funciones biológicas (38):

1. Facilita la absorción intestinal del hierro.
2. Estimula el crecimiento.

3. Posee actividad antibacteriana, antiviral y antifúngica.
4. Regula la flora intestinal
5. Modula la respuesta inmunológica
6. Posee actividad antioxidante

Las propiedades antioxidantes, antibacterianas e inmunomoduladoras de la lactoferrina han hecho deseables su uso en el manejo de la sepsis neonatal. La lactoferrina es una proteína detectable desde los estadios fetales, bajos niveles de lactoferrina están relacionados con una depresión del funcionamiento del sistema inmunológico y un incremento en la frecuencia de infecciones (39). Aunque los mecanismos exactos de la lactoferrina en el manejo de la sepsis no han sido del todo descubiertos, se conocen varios mecanismos propios de la respuesta. La lactoferrina produce un incremento de la respuesta del funcionamiento del sistema inmunológico intestinal a través de la unión con sus receptores ubicados en linfocitos B, T y células intestinales (40).

Sobre el macrófago la lactoferrina incrementa la actividad fagocítica de las células infectadas e incrementa la presentación de antígenos (41). Igualmente esta proteína incrementa el reclutamiento de células presentadoras de antígeno dirigidas al inicio de respuestas inmunológicas específicas (42). La lactoferrina incrementa la producción de anticuerpos específicos (43) e incrementa la respuesta Th1 que facilita la eliminación de patógenos (44).

La lactoferrina interactúa directamente con las endotoxinas bacterianas lo cual conduce a una activación de la respuesta inflamatoria y previene su interacción con las proteínas de unión a las endotoxinas y al CD14. En general estos mecanismos permiten mitigar los efectos negativos de las toxinas bacterianas sobre las células del cuerpo, reclutar células fagocitarias y comenzar la respuesta inflamatoria específica contra el agente agresor (45).

4. OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GENERAL

Establecer la eficacia de la lactoferrina oral en la prevención de la sepsis neonatal tardía.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar los efectos del uso de la lactoferrina oral en la prevención de la sepsis neonatal tardía en recién nacidos de bajo y muy bajo peso al nacer.
- Evaluar la eficacia de la lactoferrina oral sobre la prevención de la enterocolitis necrotizante en recién nacidos de bajo y muy bajo peso al nacer.
- Establecer la eficacia de la lactoferrina oral sobre la mortalidad por sepsis en el recién nacido de bajo y muy bajo peso al nacer.

5. METODOLOGÍA

Se realizó un estudio tipo meta análisis de la literatura. En esta sección se presentan los métodos que se utilizaron para su desarrollo.

5.1 CRITERIOS DE SELECCION

Tipo de estudios

Ensayos clínicos controlados aleatorizados. Estudios publicados en idiomas inglés y español entre el 1 de enero de 1998 y el 01 de agosto del 2016.

Tipo de intervenciones

Estudios que evaluaran el uso de la lactoferrina oral a cualquier dosis contra placebo o no intervención en la prevención de la sepsis neonatal.

Participantes

Recién nacidos con peso de 2.500 gramos o menos al nacer. Estudios que definan la sepsis según los criterios del CDC para diagnóstico de sepsis.

Criterios de exclusión

Estudios en los cuales no se reportara el 50% de la información sobre los desenlaces o que incluyeran pacientes después del periodo neonatal.

5.1.4 Desenlaces

Desenlace primario

1. Incidencia de la sepsis tardía
2. Mortalidad por sepsis durante la estancia hospitalaria
3. Incidencia de la enterocolitis necrotizante

Desenlaces secundarios

1. Incidencia de la sepsis por hongos
2. Incidencia de la hemorragia periventricular

3. Incidencia de la displasia broncopulmonar

5.2 CRITERIOS PARA LA BÚSQUEDA DE LA EVIDENCIA CIENTÍFICA

5.2.1 Bases de datos

La búsqueda se realizó a través de las bases de datos:

1. Medline (plataforma Pubmed)
2. Embase
3. LiLaCS
4. Cochrane registry for clinical trials

5.2.2 Palabras clave y estrategias de búsqueda

La búsqueda se realizó empleando las siguientes estrategias de búsqueda:

1. sepsis or septicemia
2. septic
3. # 1 or # 2
4. Neonat*
5. Newborn*
6. lactoferrin
7. Talactoferrin

8. (#4 OR #5) AND 6

9. (#4 OR #5) AND 7

A continuación se presentan los resultados obtenidos por estrategia de búsqueda y base de datos.

Tabla 3. Resultados obtenidos a través de la búsqueda en Medline

No.	Término de búsqueda	Resultados
1	Sepsis or septicemia	157934
2	Septic	54696
3	Septic OR (sepsis OR septicemia)	178454
4	Neonat	364
5	Newborn	669735
6	Lactoferrin	740
7	Talactoferrin	40
8	(Newborn OR neonat) AND lactoferrin	418
9	(Newborn OR neonat) AND talactoferrin	2

Tabla 4. Resultados obtenidos a través de la búsqueda en Embase

No.	Término de búsqueda	Resultados
1	Sepsis or septicemia	239184
2	Septic	79042
3	Septic OR (sepsis OR septicemia)	228255
4	Neonat*	1332
5	Newborn	616818
6	Lactoferrin	10052
7	Talactoferrin	121

8	(Newborn OR neonat) AND lactoferrin	459
9	(Newborn OR neonat) AND talactoferrin	8

Tabla 5. Resultados obtenidos a través de la búsqueda en LiLaCS

No.	Término de búsqueda	Resultados
1	Sepsis or septicemia	4566
2	Septic	1596
3	Septic OR (sepsis OR septicemia)	5602
4	Neonat*	1
5	Newborn	26578
6	Lactoferrin	42
7	Talactoferrin	0
8	(Newborn OR neonat) AND lactoferrin	1
9	(Newborn OR neonat) AND talactoferrin	0

Tabla 6. Resultados obtenidos a través del registro de ensayos clínicos de Cochrane

No.	Término de búsqueda	Resultados
1	Sepsis or septicemia	5740
2	Septic	2210
3	Septic OR (sepsis OR septicemia)	6928
4	Neonat*	1
5	Newborn	17536
6	Lactoferrin	316
7	Talactoferrin	20

8	(Newborn OR neonat) AND lactoferrin	31
9	(Newborn OR neonat) AND talactoferrin	0

5.2.3 Otras fuentes de búsqueda

Además se realizó una búsqueda a través del registro de ensayos clínicos del Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos.

A través de este registro se encontraron 4 estudios con estado desconocido no publicados y 3 en estado en reclutamiento.

5.3 CRITERIOS PARA EL ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN

5.3.1 Identificación de los estudios

Se revisaron los títulos y resúmenes de cada uno de los resultados de la búsqueda con el fin de determinar si cumplían o no con los criterios de inclusión. En caso de existir dudas, se procedió a obtener el texto completo con el fin de determinar si debía o no ser incluido. El nivel de evidencia de los estudios incluidos fue evaluado de acuerdo a los criterios del center of evidence based medicine de oxford el cual es presentado en el anexo 2.

5.3.2 Evaluación del riesgo de sesgo

La calidad y riesgo de sesgos fue evaluada utilizando la escala de Jadad para ensayos clínicos (Ver anexo 1) (46). Esta escala ha sido previamente validada para su uso en el idioma español. La evaluación de la puntuación fue realizada por dos autores de forma independiente.

5.3.3 Evaluación de la heterogeneidad

En primer lugar se realizó una evaluación de la homogeneidad clínica mediante la evaluación de los criterios de selección de los pacientes, intervención, definición de sepsis y desenlaces. La heterogeneidad se evaluó mediante la estimación del estadístico I². Se consideró la presencia de heterogeneidad cuando el resultado del estadístico sea mayor del 40% con una prueba <0.005 . En estos casos se empleó un modelo de efectos aleatorios para la estimación del efecto del tratamiento. En los casos en los cuales no se encuentre heterogeneidad significativa se empleó un modelo de efectos fijos para la estimación. La información fue tabulada y procesada utilizando el programa REVMAN versión 5.1 para IOS.

5.3.4 Evaluación del efecto de la intervención

Se estimaron riesgos relativos con sus IC95% para la evaluación del efecto de la intervención.

5.3.5 Control de sesgos

El sesgo de publicación se evaluó mediante la construcción de una gráfica de embudo.

5.4 CONSIDERACIONES ÉTICAS

De acuerdo a la resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud por el cual se reglamenta la investigación médica en Colombia este trabajo, al utilizar fuentes de información secundarias (información ya publicada) se considera como una **INVESTIGACIÓN SIN RIESGO**.

6. RESULTADOS

La búsqueda electrónica realizada inicialmente permitió la identificación de 911 estudios. De ellos un total de 894 no fueron incluidos por no tener relevancia de título y resumen. Un total de 17 resultados fueron obtenidos de manera completa para su lectura discriminados, según su fuente de búsqueda, de la siguiente manera: 7 Medline, 6 Embase, 4 en Cochrane, 0 en lilacs y 0 en el registro de ensayos clínicos de Estados Unidos, de los cuáles, 8 eran repetidos, completando la lectura de 9 estudios los cuales fueron incluidos, 1 estudio fue excluido por no presentar resultados de pacientes con sepsis (figura 1).

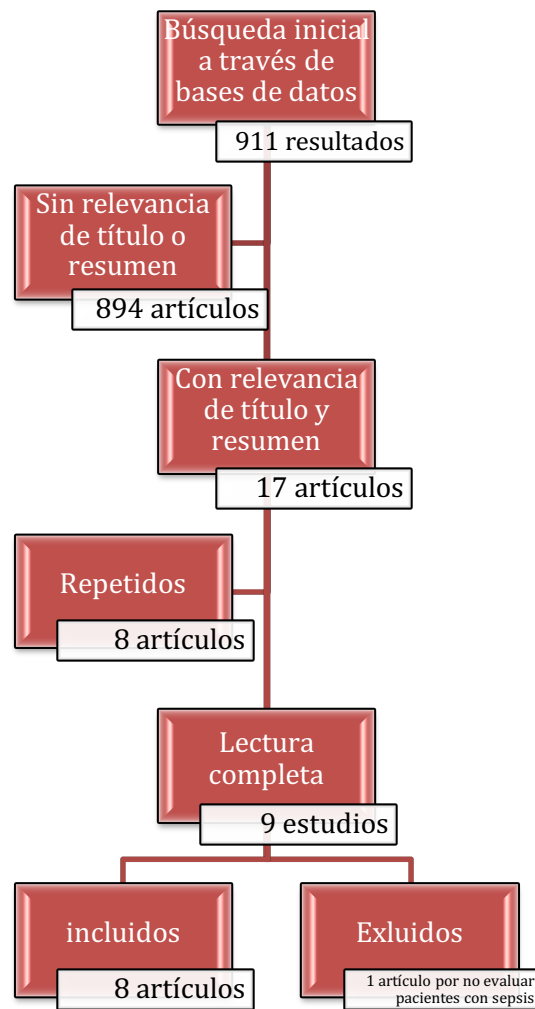


Figura 1. Diagrama de flujo de la revisión sistemática

6.1 CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS

De estos 8 estudios fueron incluidos, la tabla 3 presenta las características básicas de los estudios incluidos.

Tabla 3. Características de los estudios incluidos

Tipo de estudio	Año	Título	Nivel de evidencia	País	Grupos (n)	Ref
Prevención	2016	Randomized Control Trial of Human Recombinant Lactoferrin: A Substudy Reveals Effects on the Fecal Microbiome of Very Low Birth Weight Infants.	1b	Estados unidos	Talactoferrina (60) Placebo (60)	(47)
Prevención	2016	Randomized Controlled Trial of Talactoferrin Oral Solution in Preterm Infants	1b	Estados Unidos	Talactoferrina (60) Placebo (60)	(48)
Prevención	2015	Efficacy of Bovine	1b	India	Lactoferrina n=63,	(49)

		Lactoferrin Supplementation in Preventing Late-onset Sepsis in low Birth Weight Neonates: A Randomized Placebo- Controlled Clinical Trial			placebo n=67	
Prevención	2015	Randomized controlled trial of lactoferrin for prevention of sepsis in peruvian neonates less than 2500 g	1b	Perú	Lactoferrina n=95, placebo n=95	(50)
Prevención	2014	Oral lactoferrin to prevent nosocomial sepsis and necrotizing enterocolitis of premature neonates and effect on T- regulatory cells	1b	Canadá	1. lactoferrina n=22, 2. placebo n=25	(51)
Prevención	2014	Bovine	1b	Italia y	Placebo con	(52)

		lactoferrin supplementation for prevention of necrotizing enterocolitis in very-low-birth-weight neonates: a randomized clinical trial		Nueva Zelanda	solución de glucosa n=168, Lactoferrina bovina n=153, Lactoferrina bovina + lactobacilo n=151	
Prevencción	2009	Bovine lactoferrin prevents invasive fungal infections in very low birth weight infants: a randomized controlled trial	1b	Italia	Placebo con solución de glucosa n=168, Lactoferrina bovina n=153, Lactoferrina bovina + lactobacilo n=151	(53)
Prevencción	2009	Bovine lactoferrin supplementation for prevention of late-onset sepsis in very low-birth-weight	1b	Italia	Placebo con solución de glucosa n=168, Lactoferrina bovina n=153, Lactoferrina bovina +	(54)

		neonates: a randomized trial			lactobacilo n=151	
--	--	------------------------------------	--	--	----------------------	--

Los estudios incluidos se encontraron publicados entre el año 2009 y el 2016 y en su mayoría con tamaños muestrales superiores a 50 pacientes. Todos los estudios incluidos tuvieron como diseño el ensayo clínico aleatorizado controlado.

La tabla 4 presenta información sobre las definiciones de sepsis utilizadas en cada estudio

Tabla 4. Definiciones de sepsis

Ref	Definición de sepsis
(47)	Se presenta luego de 72 horas del nacimiento, con sospecha clínica, laboratorios compatibles y aislamiento de microorganismo por cultivo
(48)	Se presenta luego de 72 horas del nacimiento, con sospecha clínica, laboratorios compatibles y aislamiento de microorganismo por cultivo
(49)	Se presenta luego de 72 horas del nacimiento, con sospecha clínica, laboratorios compatibles y aislamiento de microorganismo por cultivo. La definen como sepsis tardía
(50)	Se presenta luego de 72 horas del nacimiento, con sospecha clínica, laboratorios compatibles y aislamiento de microorganismo por cultivo. A pesar de usar la misma definición la definen como sepsis adquirida en el hospital por su perfil epidemiológico
(51)	Se presenta luego de 72 horas del nacimiento, con sospecha clínica, laboratorios compatibles

	y aislamiento de microorganismo por cultivo
(52)	Se presenta luego de 72 horas del nacimiento, con sospecha clínica, laboratorios compatibles y aislamiento de microorganismo por cultivo
(53)	Se presenta luego de 72 horas del nacimiento, con sospecha clínica, laboratorios compatibles y aislamiento de microorganismo por cultivo
(54)	Se presenta luego de 72 horas del nacimiento, con sospecha clínica, laboratorios compatibles y aislamiento de microorganismo por cultivo

6.2 CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS EXCLUIDOS

Un estudio fue excluido en la tabla 5 se presentan los motivos de exclusión.

Tabla 5. Características del estudio excluido.

Tipo de estudio	Año	Motivo de exclusión	Referencia
Prevención	2007	No presenta información sobre la incidencia de sepsis en recién nacidos pretérmino tardíos o enterocolitis	(55)

6.3 EVALUACIÓN DE CALIDAD Y RIESGO DE SESGO DE PUBLICACIÓN

Se realizó la evaluación de calidad mediante la aplicación de la escala de Jadad para ensayos clínicos la cual fue realizada de manera independiente por dos evaluadores (S.M.T y G.T.). La tabla 5 presenta los resultados de la evaluación de calidad.

Tabla 5. Evaluación de calidad de acuerdo a escala de Jadad

Referencia	J1/J1	J2/j2	J3/j3	J4/J4	J5/J5	Total jadad/total
(47)	1/1	0/0	1/1	1/1	1/1	4/4
(48)	1/1	0/0	1/1	1/1	1/1	4
(49)	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	5
(50)	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	5
(51)	1/1	0/0	1/1	1/1	1/1	4
(52)	1/1	1/0	1/1	1/1	1/1	5/4
(53)	1/1	1/0	1/1	1/1	1/1	5/4
(54)	1/1	1/0	1/1	1/1	1/1	5/4

En la tabla 5 se presentaron las puntuaciones obtenidas en la escala de Jadad. En general todas las puntuaciones oscilaron entre los 4 y 5 puntos, lo cual permite clasificarlos como estudios de buena calidad metodológica según la escala empleada.

Se evaluó también el riesgo de sesgo de publicación mediante la construcción de una gráfica de embudo (figura 2).

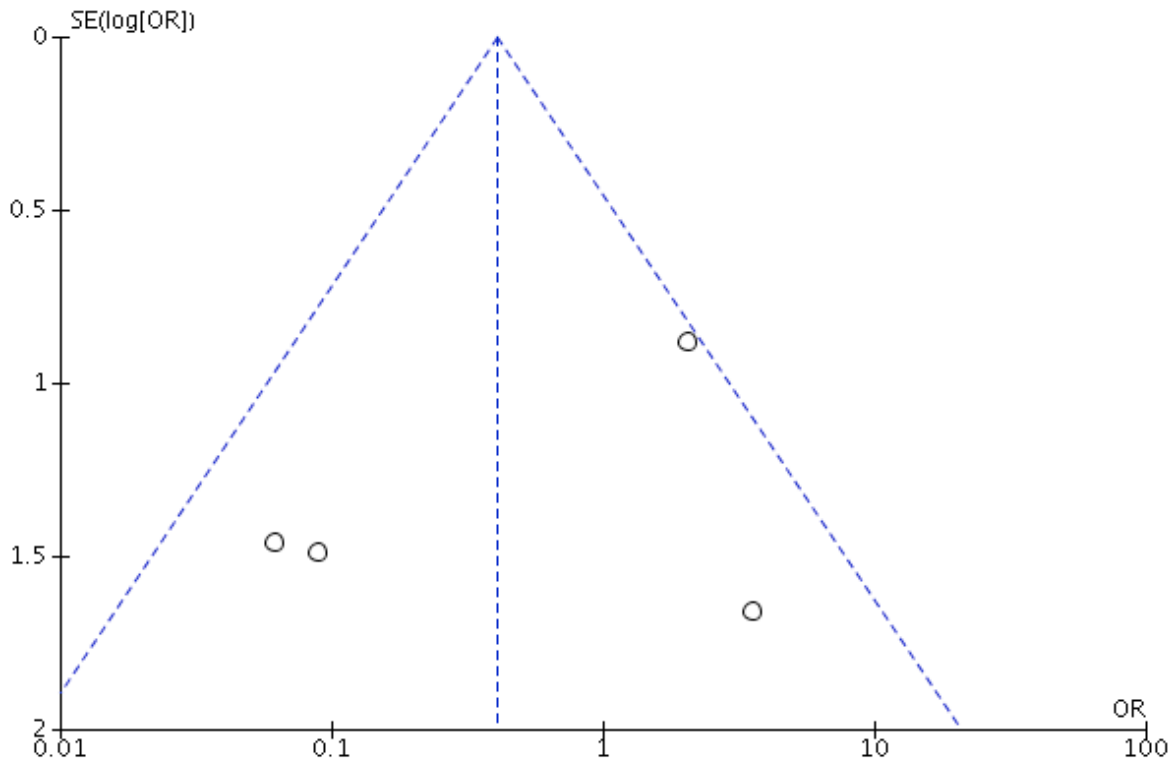


Figura 2. Gráfica de embudo

De acuerdo a la morfología de la gráfica de embudo se considera que no existe sesgo de publicación.

6.4 EFECTO DE LA INTERVENCION

6.4.1 Efecto de la lactoferrina sobre la incidencia de sepsis

El efecto del uso de lactoferrina comparado con placebo fue evaluado por 5 estudios. Al realizar el meta-análisis no se encontró heterogeneidad significativa entre los estudios por lo cual se escogió un modelo de efectos fijos para la estimación del efecto del tratamiento. El RR fue de 0,45 con un IC95% 0,31, 0,66 (Figura 3)

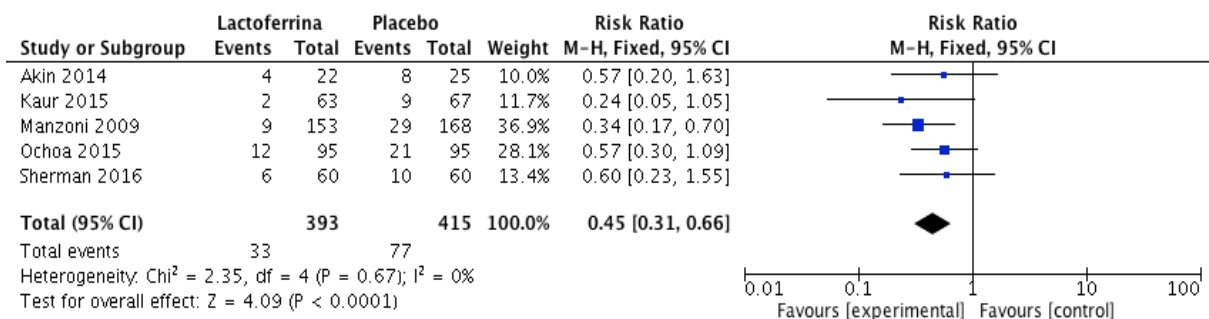


Figura 3. Forest plot desenlace incidencia de sepsis.

En un estudio se introdujo un grupo adicional (lactobacilo + lactoferrina) (54). Cuando se compara la incidencia de sepsis en el grupo lactoferrina (5,8%) comparada con lactoferrina + lactobacilos (4,6%) se encuentra un RR de 1,26 IC95% 0,46, 3,32. Al comparar el grupo lactoferrina + lactocobacilos (4,6%) con placebo (17,26%) se encuentra un RR de 0,34 IC95% 0,16, 0,69.

6.4.2 Mortalidad por sepsis

Cinco de los estudios incluidos exploraron este desenlace. Al evaluar la heterogenidad se encontró que el I² era de 61% motivo por el cual se escogió un modelo de efectos aleatorios para la estimación del efecto (ver figura 4).

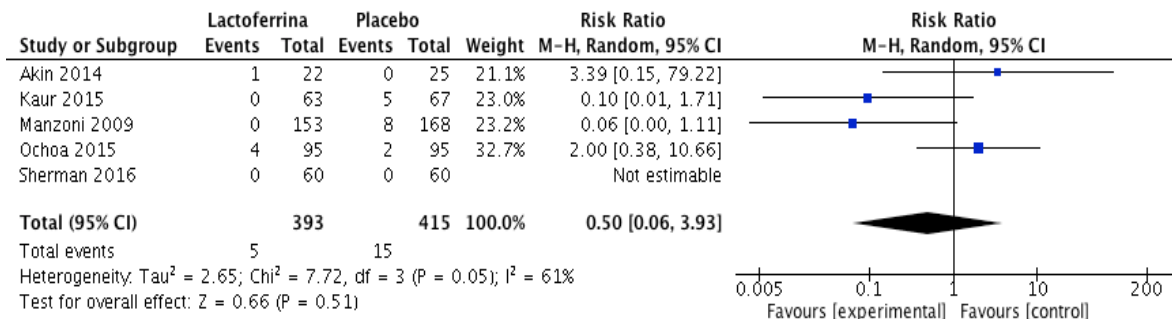


Figura 4. Forest plot desenlace mortalidad por sepsis

En este análisis se encuentra un RR de 0,50 con IC95% 0,06, 3,93 con un valor $p=0,51$.

En un estudio se introdujo un grupo adicional (lactobacilo + lactoferrina) (54). Cuando se compara la incidencia de sepsis en el grupo lactoferrina (0%) comparada con lactoferrina + lactobacilos (0,6%). Al comparar el grupo lactoferrina + lactocobacilos (0,6%) con placebo (%) se encuentra un RR de 0,13 IC95% 0,01, 1,06.

6.4.3 Incidencia de la enterocolitis necrotizante

Tres estudios exploraron este desenlace. La heterogeneidad no mostró ser significativa ($I^2 = 49\%$ y $p=0,14$), por este motivo se seleccionó un modelo de efectos aleatorios (ver figura 5).

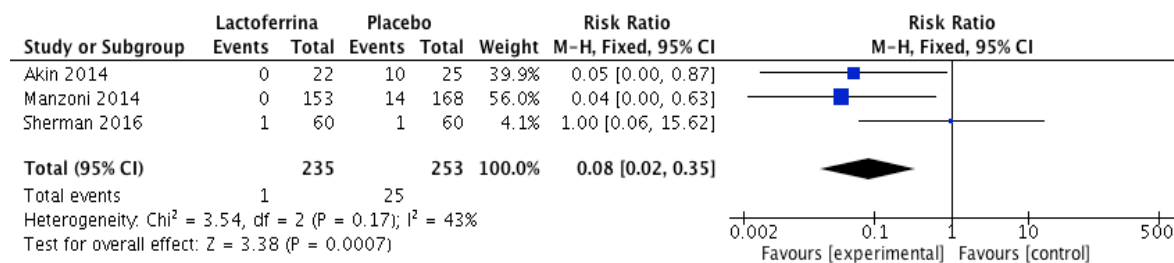


Figura 5. Forest plot, Incidencia de enterocolitis

Se encontro que el uso de lactoferrina produjo un RR de 0,08 IC95% 0,02, 0,35 y un valor de $p=0,0007$.

Un estudio (52) comparó este mismo desenlace adicionando un grupo, lactoferrina + lactobacilos. Al comparar lactoferrina + lactobacilos contra placebo se obtuvo una diferencia de frecuencia (0% vs. 5,95%) y comparado con lactoferrina se presenta una diferencia no significativa (1% vs. 0%).

6.4.4 Sepsis por hongos

Un estudio (54) evaluó este desenlace. En el estudio se reporta un número mayor de casos de sepsis por hongos en el manejo con lactoferrina (3,9% vs. 1,1%), RR de 3,29 IC95% 0,67, 16,08, estos valores fueron calculados sobre la sospecha clínica de sepsis por hongos. En un subanálisis posterior (53) se incluyeron aquellos casos en los cuales se logró una identificación mediante hemocultivo de infección por hongos se encontró un RR 0,08 IC95% 0,01, 0,63. Es decir, es posible que en el primer estudio (54) no se detectara prevención como producto de deficiencias en el diagnóstico de los pacientes, esto se hace evidente en el estudio (53) en el cual luego de utilizar la comprobación de los casos por hemocultivo se muestra una reducción en la incidencia de la sepsis por hongos.

Al analizar la comparación entre lactoferrina vs. Lactoferrina + lactobacilos se encuentra un RR 0,33 IC95% 0,03, 3,12 o lactoferrina + lactobacilos vs. Placebo RR 0,25 IC95% 0,07, 0,88.

6.4.5 Retinopatía del recién nacido

Uno de los estudios incluidos en la revisión evaluó el desenlace (54). En el grupo lactoferrina se encontró que el 3,9% la presentaba mientras en el grupo placebo se encontró en el 11,3%, RR 0,34 IC95% 0,14, 0,84. Cuando se compara lactoferrina vs. Lactoferrina + lactobacilos se obtiene un RR de 0,45 IC95% 0,17, 1,16 y lactoferrina + lactobacilos vs. Placebo RR 0,76 IC95% 0,38, 1,48.

6.4.6 Hemorragia periventricular

Un estudio evaluó este desenlace (54). En el grupo que recibió lactoferrina el 3,9% presentó la hemorragia mientras el 1,2% lo presentó en el grupo placebo, RR 3,29 IC95% 0,67, 16,07. Cuando se compara lactoferrina vs. Lactoferrina + lactobacilos

se obtiene un RR de 1,48 IC95% 0,42, 5,14 y lactoferrina + lactobacilos vs. Placebo RR 2,22 IC95% 0,41, 0,97.

6.4.7 Infección urinaria

Un estudio (54) exploró este desenlace. No se encontró un efecto de tratamiento estadísticamente diferente, la proporción en con lactoferrina fue del 2,6% y con placebo del 6%, RR 3,29 IC95% 0,67, 16,07. Al comparar el uso de lactoferrina contra lactoferrina + lactobacilos se encontró un RR 0,65 IC95% 0,18, 2,28 y lactoferrina + lactobacilos vs. Placebo RR 0,66 IC95% 0,24, 1,79.

6.4.8 Displasia broncopulmonar

Un estudio exploró esta comparación (54). Al comparar lactoferrina contra placebo se encontró un RR 0,73 IC95% 0,21, 2,54, lactoferrina vs. Lactoferrina + lactobacilos RR 0,98 IC95% 0,25, 3,87 y lactoferrina + lactobacilos vs. Placebo RR 0,74 IC95% 0,21, 2,57.

6.4.9 Días de hospitalización

Un estudio evaluó este desenlace (48). Se encontró que lactoferrina comparada con placebo producen una diferencia de promedios de -1 IC95%-13,5, 11,50, $p=0,83$.

6.4.10 Uso de antibióticos

Un estudio (47) exploró este desenlace. Se encontró que en el grupo lactoferrina se utilizan en promedio 4 dosis contra 5 en el grupo placebo. Sin embargo el estudio no presentó la desviación estándar necesaria para estimar la diferencia de promedios.

7. DISCUSIÓN

Se realizó una revisión sistemática de la literatura para evaluar la eficacia del uso de la lactoferrina en la prevención de la sepsis neonatal. La búsqueda se realizó a través de un método sistemático en tres bases de datos encontrando un total de 8 estudios, todos ellos ensayos clínicos aleatorizados. Se realizó una evaluación de calidad del diseño metodológico de los estudios incluidos utilizando un instrumento previamente validado para este fin. La evaluación de calidad es importante dentro de la evaluación de ensayos clínicos ya que los ensayos clínicos de baja calidad están relacionados con una sobreestimación del efecto de los tratamientos evaluados lo conduce a un sesgo en las revisiones sistemáticas. La calidad metodológica de los estudios incluidos fue calificada como buena y se puede considerar que el impacto de la calidad sobre los resultados finales del estudio no son considerables (56). Cinco de estos estudios evaluaron la incidencia de sepsis y tres de ellos la incidencia de enterocolitis necrotizante encontrando una reducción en su incidencia asociada al uso de la lactoferrina.

La sepsis es una entidad clínica que produce una importante morbi-mortalidad en todos los países del mundo, en países en vías de desarrollo suele producir una mayor carga de enfermedad (9), las infecciones de origen bacteriano principalmente y por hongos, son las más frecuentes en el periodo neonatal (57). Las propiedades preventivas de la leche materna han llamado durante varios años la atención de diferentes grupos de investigación (58). De todos los componentes de la leche materna, la lactoferrina es la que ha mostrado tener mayores propiedades en la prevención y combate de infecciones. En la actualidad se emplean la lactoferrina de origen bovino, leches de fórmula enriquecidas con lactoferrina bovina y la lactoferrina humana recombinante (59). La eficacia de la lactoferrina en la prevención de la sepsis en el recién nacido ha sido explorada a través de varios ensayos clínicos, en esta revisión se combinaron sus resultados con el fin de analizar la eficacia con el mejor nivel de evidencia posible.

En esta revisión se encontró una reducción en la frecuencia de sepsis neonatal relacionada al uso de la lactoferrina. Si bien los mecanismos a través de los cuales ejerce su función aún no son del todo conocidos, este efecto se produce como consecuencia de la regulación de la microbiota intestinal, reducción de la permeabilidad intestinal y la promoción de la maduración y modulación del funcionamiento del sistema inmunológico (60). La reducción de los casos de sepsis en el recién nacido no sólo generan un impacto sobre la necesidad de intervención médica, también conducen a una reducción de los costos de atención por sepsis en el recién nacido. Futuros estudios deberán evaluar el impacto económico de la intervención. Se encontró también el efecto de la lactoferrina sobre la presentación de la sepsis de origen fúngico, es decir, sus efectos parecen presentarse en los casos de sepsis de origen bacteriano y fúngico.

Sin embargo no se encontró un efecto significativo sobre la mortalidad relacionada a sepsis. Esto puede ser debido a que los casos de sepsis que se presentan en estos casos tienen una mayor severidad o bien, a que los estudios no tuvieron el suficiente tamaño muestral para detectar diferencias sobre este desenlace entre los grupos. No obstante, se ha sugerido que la lactoferrina debe tener un efecto sobre la mortalidad a nivel población, esto teniendo en cuenta la reducción en los casos de sepsis (61).

En esta revisión se encontró también que la lactoferrina reduce los casos de enterocolitis necrotizante. Ha sido plenamente establecido que la lactoferrina modula la microbiota intestinal y a través de este mecanismo la lactoferrina reduce el riesgo de desarrollar esta enfermedad (62). La presentación de la enterocolitis supone un empeoramiento del pronóstico del recién nacido con una mortalidad que puede llegar a ser del 40% (63). Intervenciones que impacten sobre su incidencia, como el uso de lactoferrina, deben tener un impacto sobre la mortalidad por esta causa.

En esta revisión se encontró también que la lactoferrina reduce la aparición de la retinopatía del prematuro. El desarrollo de la retinopatía supone una alta carga para los neonatos y sus familias (64). Es importante tener en cuenta que estos resultados provienen de un solo ensayo clínico, por lo cual, es necesario el desarrollo de nuevos estudios que evalúen el efecto de la lactoferrina sobre este desenlace antes de generalizar estos resultados.

En esta revisión no se encontró que el uso de lactoferrina impacte otros desenlaces como displasia pulmonar, días de hospitalización, dosis de antibióticos utilizadas, infección de vías urinarias y hemorragia intraventricular. No se han sugerido mecanismos de acción probables de la lactoferrina para estos eventos en la literatura.

A pesar de las descripciones previas y de hallazgos que sugieren que los probióticos tienen efectos positivos sobre la presentación de la sepsis neonatal y enterocolitis necrotizante (65), en esta revisión no se encontró que la adición de probióticos no parece tener un efecto adicional a lactoferrina sola.

Una de las limitaciones de esta revisión derivó de los límites impuestos para la inclusión de estudios (sólo idiomas inglés y español). No obstante durante la búsqueda bibliográfica en el registro de ensayos clínicos no fueron encontrados estudios publicados en otros idiomas que pudieran haber sido incluidos en esta revisión.

8. CONCLUSIONES

- El uso de lactoferrina reduce la incidencia de sepsis en el recién nacido de muy bajo peso al nacer comparada contra placebo.
- Comparado con el placebo, el uso de lactoferrina disminuye la incidencia de enterocolitis necrotizante.
- La lactoferrina no reduce la mortalidad por sepsis comparada con placebo.
- El uso de lactoferrina reduce la incidencia de sepsis por hongos comprobada mediante hemocultivo y la retinopatía del recién nacido comparada contra el placebo. Sin embargo estos hallazgos provienen de un único ensayo clínico. Se requiere el desarrollo de otros ensayos clínicos para tener una evidencia sólida sobre su eficacia en estos desenlaces.
- El uso de lactoferrina comparado con placebo no mostró reducir el desarrollo de hemorragia intraventricular, infección de vías urinarias, displasia broncopulmonar, días de hospitalización o uso de antibiótico. Sin embargo esta información se encontró en un estudio y debe ser evaluada a través de otros ensayos clínicos para comprobar su verdadero efecto sobre estos desenlaces.

9.RECOMENDACIONES

- Se sugiere el uso de la lactoferrina en recién nacidos de muy bajo peso al nacer para prevenir la incidencia de sepsis.
- En recién nacidos de muy bajo peso al nacer la lactoferrina reduce la incidencia de enterocolitis necrotizante por lo tanto se sugiere su uso.
- En el futuro deberán realizarse evaluaciones económicas que exploren la relación costo-beneficio del uso de la lactoferrina en la prevención de la sepsis y enterocolitis en el recién nacido.

10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jaramillo-Bustamante J, Marín-Agudelo A, Fernández-Laverde M, J BS. Epidemiología de la sepsis en pediatría: primer estudio colombiano multicéntrico. *CES Med*. 2009; 23(1): p. 85-92.
2. Cohen-Wolkowicz M, Benjamin DJ, Capparelli E. Immunotherapy in neonatal sepsis: advances in treatment and prophylaxis. *Curr Opin Pediatr*. 2009; 21(2): p. 177-81.
3. Organización Mundial de la Salud. Informe de la OMS sobre la salud en el mundo 2005 - ¡cada madre y cada niño contarán! Organización mundial de la salud; 2005.
4. Stefanovic I. Neonatal sepsis. *Biochem Med (Zagreb)*. 2011; 21(3): p. 276-81.
5. Zea-Vera A, Ochoa T. Challenges in the diagnosis and management of neonatal sepsis.. *J Trop Pediatr*. 2015; 61(1): p. 1-13.
6. Hofer N, Zacharias E, Müller W, Resch B. Performance of the definitions of the systemic inflammatory response syndrome and sepsis in neonates. *J Perinat Med*. 2012; 40(5): p. 587-90.
7. Wynn J, Wong H, Shanley T, Bizarro M, Saiman L, Polin R. Time for a neonatal-specific consensus definition for sepsis. *Pediatr Crit Care Med*. 2014; 15(6): p. 523-528.
8. Cortese F, Scicchitano P, Gesualdo M, Filaninno A, De Giorgi E, Schettini F, et al. Early and Late Infections in Newborns: Where Do We Stand? A Review. *Pediatr Neonatol*. 2015; pii: S1875-9572(15): p. 00175-8.
9. Dong Y, Speer C. Late-onset neonatal sepsis: recent developments. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2015; 100(3): p. F257-63.
10. Zea-Vera A, Turin C, Ochoa T. Unificando los criterios de sepsis neonatal tardía: propuesta de un algoritmo de vigilancia diagnóstica. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2014; 31(2): p. 358-63.
11. Satar M, Ozlü F. Neonatal sepsis: a continuing disease burden. *Turk J Pediatr*. 2012; 54(5): p. 449-57.
12. Thaver D, Zaidi A. Burden of neonatal infections in developing countries: a review of evidence from community-based studies. *Pediatr Infect Dis J*. 2009; 28(Suppl 1): p. S3-9.
13. Ministerio de Salud. Análisis de la situación en salud. Colombia 2013. Bogotá: Ministerio de salud; 2014.
14. Camacho-Gonzalez A, Spearman P, Stoll B. Neonatal infectious diseases: evaluation of neonatal sepsis. *Pediatr Clin North Am*. 2013; 60(2): p. 367-89.
15. Mukhopadhyay S, Puopolo K. Risk Assessment in Neonatal Early-Onset Sepsis. *Semin Perinatol*. 2012; 36(6): p. 408-15.
16. Chan G, Lee ABA, Tan J, Black R. Risk of early-onset neonatal infection with maternal infection or colonization: a global systematic review and meta-

- analysis. *PLoS Med.* 2013; 10(8): p. e1001502.
17. Kung Y, Hsieh Y, Weng Y, Lien R, Luo J, Wang Y, et al. Risk factors of late-onset neonatal sepsis in Taiwan: A matched case-control study. *J Microbiol Immunol Infect.* 2016; 49(3): p. 430-5.
 18. Bedford Russell A, Kumar R. Early onset neonatal sepsis: diagnostic dilemmas and practical management. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed.* 2015; 100(4): p. F350-4.
 19. Rittirsch D, Flierl M, PA W. Harmful molecular mechanisms in sepsis. *Nat Rev Immunol.* 2008; 8(10): p. 776-87.
 20. Russell J. Management of sepsis. *New Engl J Med.* 2006; 355(21): p. 1699-713.
 21. Reis Machado J, Soave D, da Silva M, de Menezes L, Etchebehere R, Monteiro M. Neonatal Sepsis and Inflammatory Mediators.. *Mediators Inflamm.* 2014; 2014: p. 1-10.
 22. Mackenzie A. Activated protein C for sepsis. *N Engl J Med.* 2010; 362(12): p. 1150-1.
 23. Shane A, Stoll B. Neonatal sepsis: Progress towards improved outcomes. *J Infect.* 2013; 68(1): p. S24-32.
 24. Wiswell T, Hachey W. Multiple site blood cultures in the initial evaluation for neonatal sepsis during the first week of life.. *Pediatr Infect Dis J.* 1991; 10(5): p. 365-9.
 25. Meem M, Modak J, Mortuza R, Morshed M, Islam M, Saha S. Biomarkers for diagnosis of neonatal infections: A systematic analysis of their potential as a point-of-care diagnostics.. *J Glob Health.* 2011; 1(2): p. 201-9.
 26. Chiesa C, Panero A, Rossi N, Stegagno M, De Giusti M, Osborn J, et al. Reliability of procalcitonin concentrations for the diagnosis of sepsis in critically ill neonates. *CID.* 1998; 26: p. 664-672.
 27. Khassawneh M, Hayajneh W, Kofahi H, Khader Y, Amarin Z, Daoud A. Diagnostic markers for neonatal sepsis: Comparing C-reactive Protein, Interleukin-6 and Immunoglobulin M. *Scandinavian Journal of Immunology.* 2007; 65: p. 171-175.
 28. Edmond K, Zaidi A. New approaches to preventing, diagnosing, and treating neonatal sepsis. *PLoS Med.* 2010; 7(3): p. e1000213.
 29. Haque K. Definitions of bloodstream infection in the newborn. *Pediatr Crit Care Med J Soc Crit Care Med World.* 2005; 6(3): p. S45-49.
 30. Du Pont-Thibodeau G, Joyal J, Lacroix J. Management of neonatal sepsis in term newborns. *Prime Rep.* 2014; 6: p. 67.
 31. Ammons M, Copié V. Mini-review: Lactoferrin: a bioinspired, anti-biofilm therapeutic. *Biofouling.* 2013; 29(4): p. 443-55.
 32. Vorland L. Lactoferrin: a multifunctional glycoprotein. *APMIS.* 1999; 107(11): p. 971-981.
 33. Davidson L, Lönnerdal B. Persistence of human milk proteins in the breast-fed infant. *Acta Paediatr Scand.* 1987; 76(5): p. 733-40.

34. Hutchens T, Henry J, Yip T, Hachey D, Schanler R, Motil K, et al. Origin of intact lactoferrin and its DNA-binding fragments found in the urine of human milk-fed preterm infants. Evaluation by stable isotopic enrichment. *Pediatr Res.* 1991; 29(3): p. 243-50.
35. Lönnerdal B, Forsum E, Hambraeus L. A longitudinal study of the protein, nitrogen, and lactose contents of human milk from Swedish well-nourished mothers. *Am J Clin Nutr.* 1976; 29(10): p. 1127-33.
36. Sharma D, Murki A, Murki S, Pratap O. Use of lactoferrin in the newborn: where do we stand? *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015; 28(15): p. 1774-8.
37. Ballard O, Morrow A. Human milk composition: nutrients and bioactive factors. *Pediatr Clin North Am.* 2013; 60(1): p. 49-74.
38. Kruzel M, Actor J, Boldogh I, Zimecki M. Lactoferrin in health and disease. *Postepy Hig Med Dosw (Online).* 2007; 61: p. 261-7.
39. Nigel F, Wong S, Hampson P, Wang K, Young S, Deigner H. Lactoferrin inhibits neutrophil apoptosis via blockade of proximal apoptotic signaling events.. *BBA Mol Cel Res.* 2011; 1813: p. 1822–6.
40. Actor J, Hwang S, Kruzel M. Lactoferrin as a natural immune modulator. *Curr Pharm Des..* 2009; 15(17): p. 1956-73.
41. Latorre D, Puddu P, Valenti P, Gessani S. Reciprocal interactions between lactoferrin and bacterial endotoxins and their role in the regulation of the immune response. *Toxins (Basel).* 2010; 2(1): p. 54-68.
42. Spadaro M, Caorsi C, Ceruti P, Varadhachary A, Forni G, Pericle F, et al. Lactoferrin, a major defense protein of innate immunity, is a novel maturation factor for human dendritic cells. *FASEB J.* 2008; 22(8): p. 2747-57.
43. Kawasaki Y, Sato K, Shinmoto H, Dosako S. Role of basic residues of human lactoferrin in the interaction with B lymphocytes. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2000; 62: p. 314–8.
44. Bi B, Lefebvre A, Dus D, Spik G, Mazurier J. Effect of lactoferrin on proliferation and differentiation of the Jurkat Human lymphoblastic T cell line.. *Arch Immunol Ther Exp.* 1997; 45: p. 315–20.
45. Latorre D, Puddu P, Valenti P, Gessani S. Reciprocal interactions between lactoferrin and bacterial endotoxins and their role in the regulation of the immune response. *Toxins (Basel).* 2010; 2(1): p. 54-68.
46. Jadad A, Moore R, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds D. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? *Controlled Clinical Trials.* 1996; 17(1): p. 1-12.
47. Sherman M, Sherman J, Arcinue R, Niklas V. Randomized Control Trial of Human Recombinant Lactoferrin: A Substudy Reveals Effects on the Fecal Microbiome of Very Low Birth Weight Infants.. *J Pediatr.* 2016; 173(Suppl 1): p. S37-42..
48. Sherman M, Adamkin D, Niklas V, Radmacher P, J S, Wertheimer F, et al. Randomized Controlled Trial of Talactoferrin Oral Solution in Preterm Infants. *J Pediatr.* 2016; 175: p. 68-73.

49. Kaur G, Gathwala G. Efficacy of Bovine Lactoferrin Supplementation in Preventing Late-onset Sepsis in low Birth Weight Neonates: A Randomized Placebo-Controlled Clinical Trial. *J Trop Pediatr*. 2015; 61(5): p. 370-6.
50. Ochoa T, Zegarra J, Cam L, Llanos R, Pezo A, Cruz K, et al. Randomized controlled trial of lactoferrin for prevention of sepsis in peruvian neonates less than 2500 g. *Pediatr Infect Dis J*. 2015; 34(6): p. 571-6.
51. Akin I, Atasay B, Dogu F, Okulu E, Arsan S, Karatas H, et al. Oral lactoferrin to prevent nosocomial sepsis and necrotizing enterocolitis of premature neonates and effect on T-regulatory cells. *Am J Perinatol*. 2014; 31(12): p. 1111-20.
52. Manzoni P, Meyer M, Stolfi I, Rinaldi M, Cattani S, Pugni S, et al. Bovine lactoferrin supplementation for prevention of necrotizing enterocolitis in very-low-birth-weight neonates: a randomized clinical trial. *Early Hum Dev*. 2014; 90(Suppl 1): p. S60-S65.
53. Manzoni P, Stolfi I, Messner H, Cattani S, Laforgia N, MG R, et al. Bovine lactoferrin prevents invasive fungal infections in very low birth weight infants: a randomized controlled trial. *Pediatrics*. 2012; 129(1): p. 116-23.
54. Manzoni P, Rinaldi M, Cattani S, Pugni L, Romeo M, Messner H, et al. Bovine lactoferrin supplementation for prevention of late-onset sepsis in very low-birth-weight neonates: a randomized trial. *JAMA*. 2009; 302(13): p. 1421-8.
55. King JC J, Cummings G, Guo N, Trivedi L, Readmond B, Keane V, et al. A double-blind, placebo-controlled, pilot study of bovine lactoferrin supplementation in bottle-fed infants.. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2007; 44(2): p. 245-51.
56. Khan S, Mermer M, Myers E, Sandhu H. The roles of funding source, clinical trial outcome, and quality of reporting in orthopedic surgery literature.. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)*. 2008; 37: p. E205.
57. Kaufman D, Fairchild K. Clinical microbiology of bacterial and fungal sepsis in very-low-birth-weight infants.. *Clin Microbiol Rev* 2004. 2004; 17: p. 638-680.
58. Schanler R, Lau C, Hurst N, Smith E. Randomized trial of donor human milk versus preterm formula as substitutes for mothers' own milk in the feeding of extremely premature infants. *Pediatrics*. 2005; 116: p. 400-6.
59. Manzoni P. Clinical Benefits of Lactoferrin for Infants and Children. *J Pediatr*. 2016; 173(Suppl): p. S43-52..
60. Goldman A. Modulation of the gastrointestinal tract of infants by human milk. Interfaces and interactions. An evolutionary perspective.. *J Nutr*. 2000; 130: p. 426S-31S..
61. Sharma D, Shastri S. Lactoferrin and neonatology - role in neonatal sepsis and necrotizing enterocolitis: present, past and future. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016; 29(5): p. 763-70.
62. Vongbhavit K, Underwood M. Prevention of Necrotizing Enterocolitis Through Manipulation of the Intestinal Microbiota of the Premature Infant.. *Clin Ther*. 2016; 38(4): p. 716-32.
63. Mendez A, Bancalari A, Ernst E. Enterocolitis necrotizante. Experiencia de 15

- años. Rev. chil. pediatr. 2000; 71(5).
64. Broxterman E, Hug D. Retinopathy of Prematurity: A Review of Current Screening Guidelines and Treatment Options.. Mo Med. 2016; 113(3): p. 187-90..
 65. Yang Y, Guo Y, Kan Q, Zhou X, Zhou X, Li Y. A meta-analysis of probiotics for preventing necrotizing enterocolitis in preterm neonates.. Braz J Med Biol Res. 2014; 47(9): p. 804-10.

ANEXOS

ANEXO 1. ESCALA DE JADAD

¿El estudio es aleatorizado?	Si	No
¿Se describe el método para generar la aleatorización y este método es adecuado?	Si	No
¿El estudio es doble ciego?	Si	No
¿Se describe el método de cegamiento y este método es adecuado?	Si	No
¿Existió una descripción de las pérdidas y retiros del estudio?	Si	No

Anexo 2. Nivel de evidencia según el center of evidence medicine.

Tipo de estudio	Nivel de evidencia
Revisión sistemática de ensayos clínicos	1 ^a
Ensayos clínicos con intervalo de confianza cerrado	1b
Estudio Todo o nada	1c
Revisión sistemática de estudios de cohortes	2 ^a
Estudios de cohorte de alta calidad	2b
Estudios ecológicos	2c
Revisión sistemática de estudios de casos y controles	3 ^a
Estudio de casos y controles	3b

Serie de casos y estudios de cohortes de mala calidad	4
Opinión de expertos	5