

ACTUALIZACIONES

NutriBaby

EN NEONATOLOGÍA

Nº 2



USO DE PREBIÓTICOS Y PRÓBIOTICOS

5 trabajos científicos.

Desequilibrio de la microbiota en neonatos de muy bajo peso.
Beneficios del aporte de probióticos y prebióticos
en la enterocolitis necrotizante.



Efectos de los Probióticos, los Prebióticos y los Simbióticos en la Enterocolitis Necrotizante

Título: The ProPre-Save Study: Effects of Probiotics and Prebiotics Alone or Combined on Necrotizing Enterocolitis in Very Low Birth Weight Infants

Autores: Dilli D, Aydin B, Bozdog S y colaboradores

Institución: Dr Sami Ulus Maternity and Children Research and Training Hospital, Ankara, Turquía

Fuente: The Journal of Pediatrics 166(3):545-551, Mar 2015

Traducción textual: El Estudio ProPre-Save: Efectos de los Probióticos y los Prebióticos, como Monoterapia o Combinados, sobre la Enterocolitis Necrotizante en Lactantes de Muy Bajo Peso de Nacimiento

Introducción

La enterocolitis necrotizante (EN) es la principal causa de morbilidad y mortalidad en las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN), con una incidencia que oscila entre el 2.6% y el 28% en los lactantes de muy bajo peso de nacimiento (MBPN). Las estrategias preventivas son inadecuadas, pero las pruebas actuales indican que los corticoides prenatales, la alimentación con leche materna, la implementación de regímenes de alimentación estandarizados, los probióticos y los prebióticos parecen promisorios para la prevención de la EN. Los recién nacidos prematuros son vulnerables a las infecciones debido a la inmadurez de las barreras mucosa y cutánea y de las respuestas inmunes, sumado a la exposición al ambiente hospitalario que promueve la colonización del tracto gastrointestinal con bacterias patógenas. La colonización del tracto gastrointestinal con probióticos, que son bacterias anaeróbicas no patogénicas, inhibe en forma competitiva la adhe-

En lactantes de muy bajo peso de nacimiento, el uso del probiótico *Bifidobacterium lactis* y el simbiótico que combinó a este probiótico con el prebiótico inulina disminuyeron la enterocolitis necrotizante, en comparación con la administración del prebiótico solamente o placebo.

rencia de patógenos bacterianos y disminuye su probabilidad de colonización, translocación y de infecciones potencialmente mortales. En un metanálisis publicado en 2011, que comprendió 16 ensayos con 2842 lactantes, los probióticos enterales redujeron significativamente la incidencia de EN grave y la mortalidad, sin afectar la tasa de sepsis; no obstante, no se establecieron la dosis óptima, el momento de administración, la formulación de probióticos y los regímenes de alimentación. En diversas investigaciones se documentó que los azúcares prebióticos indigeribles, como la inulina, los galactooligosacáridos y los fructooligosacáridos estimulan el crecimiento y la actividad metabólica de las bacterias beneficiosas (probióticos) en la flora intestinal, y que tienen también efectos inmunológicos directos. Con respecto a los prebióticos, se demostraron resultados promisorios en los estudios preclínicos, pero, según conocimiento de los autores, no se detectaron efectos en los ensayos clínicos realizados en los seres humanos. En un estudio de 2008, con el uso de simbióticos (bacterias probióticas vivas más nutrientes prebióticos) en recién nacidos no se documentaron riesgos a largo plazo; además, los probióticos incrementaron la resistencia a la infección en los genéticamente predispuestos a la atopía, pero no se encontraron investiga-

ciones en lactantes de MBPN. Por ello, se propusieron determinar la eficacia de los probióticos y los prebióticos administrados solos o en combinación para la prevención de la EN en neonatos de MBPN.

Métodos

El ensayo *ProPre-Save* fue de tipo multicéntrico, prospectivo, a doble ciego, controlado y aleatorizado y comparó los efectos de los suplementos con probióticos, prebióticos o simbióticos con placebo en los lactantes de MBPN. La investigación se realizó entre junio de 2011 y junio de 2014 en 5 UCIN de diferentes regiones geográficas de Turquía. Se incluyeron los recién nacidos de MBPN con una edad gestacional inferior a 32 semanas y un peso de nacimiento inferior a 1500 g, internados en UCIN dentro de la primera semana de vida y alimentados por vía enteral antes de la inclusión. Los participantes se dividieron en 3 grupos de estudio y un grupo control. Los grupos de estudio recibieron probióticos (*Bifidobacterium lactis*, 5×10^9 unidades formadoras de colonias [UFC]), prebióticos (inulina, 900 mg) o simbióticos (*B. lactis*, 5×10^9 UFC, 30 mg más inulina, 900 mg) 1 saché por día con la leche materna o la fórmula láctea hasta el alta o el fallecimiento, por un máximo de 8 semanas. El grupo control recibió leche materna o fórmula sin agregado de prebióticos o pro-

bióticos y como placebo se administró maltodextrina en polvo. La alimentación enteral se administró cuando el lactante mantuvo signos vitales estables, ruidos hidroaéreos activos sin distensión abdominal y sin residuo biliar o sanguinolento por la sonda nasogástrica. Se utilizó alimentación en bolo, mientras que la alimentación continua se empleó por períodos cortos solamente en caso de intolerancia al bolo. Se procedió a la administración de los suplementos en estudio cuando el paciente pudo tolerar por lo menos 1 ml de leche cada 4 horas. Dado el escaso volumen de la leche materna o la fórmula láctea administradas, durante los primeros días se suministró la mitad del saché del producto, especialmente en los neonatos con peso de nacimiento extremadamente bajo. Se procedió a incrementos de los volúmenes de leche lentamente en no más de 20 ml/kg. Se procedió a la interrupción de la alimentación ante la aparición de cualquier signo de intolerancia. La nutrición parenteral se inició el primero o segundo día de vida y se continuó hasta que se alcanzaron aproximadamente 100 a 150 ml/kg por día. Los enfermeros a cargo de la alimentación desconocían la asignación terapéutica.

El criterio principal de valoración fue la EN. Los criterios secundarios de valoración fueron el lapso hasta alcanzar la alimentación enteral completa, la sepsis tardía, la duración de la estadía en UCIN y la muerte.

Se registró el tiempo hasta alcanzar las necesidades de hidratación (100 ml/kg/día) y de alimentación completa para el crecimiento (150 ml/kg/día). También se calcularon la velocidad de crecimiento para el peso, la talla y el perímetro cefálico. La intolerancia alimentaria se definió por emesis recurrente, residuos gástricos con el 50% o más del volumen de alimentación previo, distensión abdominal y presencia de sangre macroscópica en materia fecal. La EN se categorizó

según la clasificación de Bell modificada y sólo se incluyeron en el estudio los niños con EN confirmada (estadios II-III de Bell).

Para la comparación de las variables continuas se utilizaron análisis de varianza de una vía (ANOVA) o la prueba de Kruskal-Wallis y las diferencias entre los grupos se analizaron con las pruebas de la *t* de Student o de la *U* de Mann-Whitney. Para la comparación de las variables categóricas se utilizó la prueba de *chi* al cuadrado. Se realizaron análisis de subgrupos para el uso de probióticos, simbióticos o prebióticos o placebo y análisis multivariados con posibles factores de confusión. Todas las pruebas fueron de 2 colas y se consideró significativo un valor de $p < 0.05$. Se calculó el número necesario para tratar (NNT) para evitar la EN, con los intervalos de confianza del 95% (IC).

Resultados

Durante el período de estudio se internaron en las 5 UCIN 677 lactantes de MBPN, de los cuales 400 fueron elegibles para participar en la investigación. Un total de 300 se asignaron al grupo de estudio a una de las 3 intervenciones activas (100 para cada grupo) y 100 a placebo. No hubo diferencias entre los grupos en las características demográficas maternas y de los lactantes. La alimentación enteral comenzó a una edad posnatal similar en los grupos. La incidencia de alimentación con leche materna solamente no fue significativamente diferente entre los grupos de probióticos (53%), prebióticos (46%), simbióticos (45%) y placebo (48%). El tiempo hasta alcanzar la alimentación enteral completa fue más prolongado en el grupo placebo ($p < 0.001$). En el grupo de probióticos se logró la alimentación enteral con 100 ml/kg/día y 150 ml/kg/día, 5 días y 7 días más rápido, respectivamente, que con el grupo placebo. Los niños tratados con probióticos o prebióticos tuvieron menos episodios de

intolerancia alimentaria, en comparación con los que recibieron placebo ($p = 0.02$). El aumento promedio de peso fue de 230 g en el grupo de probióticos, 241 g en el de prebióticos, 229 g en el de simbióticos y 227 g con placebo, y la diferencia no fue significativa; el peso al alta tampoco difirió entre los grupos.

La tasa de EN en estadio 2 o más de Bell fue inferior en los lactantes que recibieron probióticos (2%) y simbióticos (4%), en comparación con los que recibieron placebo (18%) y prebióticos (12%; $p < 0.001$). La edad de aparición de EN no fue significativamente diferente entre los grupos. La alimentación con leche materna exclusiva fue del 38.9% en el grupo de niños con EN y del 46.2% en aquellos sin la enfermedad.

La tasa de sepsis hospitalaria clínica fue superior en el grupo placebo ($p = 0.004$), sin diferencias significativas en el número de niños con sepsis confirmada.

La duración de la estadía en la UCIN fue más prolongada y la tasa de mortalidad más elevada en el grupo placebo ($p = 0.002$ y 0.003 , respectivamente). De 20 fallecimientos, 15 se atribuyeron a sepsis y a insuficiencia multiorgánica y 3 a EN avanzada (2 en el grupo de simbióticos y 1 en el de probióticos).

En el análisis de subgrupos por el uso de probióticos, la EN en estadio de Bell de 2 o más se redujo significativamente en los grupos de probióticos o simbióticos (3%), en comparación con los grupos de prebióticos o placebo (15%; $p < 0.001$), con una disminución absoluta en el riesgo del 12% y un NNT de 8 (IC 95%: 6 a 15). Las tasas de sepsis y mortalidad fueron inferiores en los niños que recibieron probióticos o simbióticos, aunque las diferencias no fueron significativas.

En el análisis multivariado, con el ajuste de las variables de confusión, el uso de corticoides prenatales ($p = 0.01$, *odds ratio* [OR]: 0.5,

IC 95%: 0.3 a 0.9) y de probióticos posnatales ($p = 0.006$, OR: 0.5, IC 95%: 0.2 a 0.8) disminuyó el riesgo de EN, mientras que la exposición materna a antibióticos se asoció con EN (OR: 1.9, IC 95%: 1.1 a 3.6).

No se observaron efectos adversos durante el estudio.

Discusión y conclusión

Comentan los autores que los resultados de su estudio demostraron que el uso de probióticos con *Bifidobacterium lactis*, como monoterapia o en combinación con el prebiótico inulina (simbióticos), redujo la incidencia de EN en lactantes de MBPN, mientras que la administración de prebióticos solamente no tuvo efectos en la prevención de esta afección. Recuerdan que en los recién nacidos pretérmino internados en UCIN hay un retraso en la colonización gastrointestinal con flora bacteriana normal, como

Bifidobacterium spp y *Lactobacillus* spp y carecen de biodiversidad, mientras que existe un aumento de la colonización con bacterias potencialmente patógenas (*Escherichia coli*, *Enterococcus* spp, *Klebsiella pneumoniae*). El patrón de colonización se incrementa por el tratamiento con antibióticos de amplio espectro que alteran la composición de la microbiota intestinal y pueden predisponer a los neonatos de MBPN a la sepsis tardía y la EN. Los datos existentes indican que la escasa colonización con lactobacilos y bifidobacterias en los neonatos de MBPN puede ser un factor predisponente importante para la EN. Los factores de riesgo de EN documentados en la bibliografía fueron el parto vaginal, la necesidad de ventilación mecánica, la presencia de un catéter arterial umbilical y un puntaje de Apgar disminuido a los 5 minutos. En la presente investigación, la

exposición materna a antibióticos aumentó el riesgo de EN, mientras que el uso de corticoides prenatales y de probióticos posnatales se asoció con una disminución en el riesgo. En una reseña sistemática publicada en 2010 con 11 ensayos controlados y aleatorizados, en 2176 lactantes de menos de 34 semanas de gestación, los probióticos administrados por vía oral disminuyeron la mortalidad total y la EN en más de la mitad.

Como limitación de su investigación, los autores señalan que los resultados no pueden generalizarse a todos los probióticos con diferentes dosis.

En conclusión, en lactantes de MBPN, el uso del probiótico *Bifidobacterium lactis* y el simbiótico que combinó a este probiótico con el prebiótico inulina disminuyeron la EN, en comparación con la administración del prebiótico solamente o placebo.

Disbiosis Intestinal y Enterocolitis Necrotizante en Neonatos de muy Bajo Peso

Título: Gut Bacteria Dysbiosis and Necrotising Enterocolitis in Very Low Birthweight Infants: a Prospective Case-Control Study

Autores: Warner B, Deych E, Shannon W

Institución: Washington University, St. Louis, EE.UU.

Fuente: Lancet 387(7):1928-1936, May 2016

Traducción textual: Estudio de Casos Clínicos Potenciales de Disbiosis Intestinal y Enterocolitis Necrotizante en Neonatos de muy Bajo Peso

Introducción

La disbiosis intestinal es un desequilibrio en la microbiota, que se encuentra en estrecha asociación con la enterocolitis necrotizante (EN), cuadro clínico en el cual se produce inflamación y muerte del revestimiento de la pared intestinal, con una incidencia del 5% al 10% y una tasa de mortalidad del 25%, en los primeros 2 meses de vida de bebés con muy bajo peso al nacer. La conformación de la microbiota intestinal en los neonatos parece ser crucial, ya que los bebés que no experimentan EN presentan en el intestino un control intrínseco entre comunidades bacterianas (división celular acelerada seguida de declinación proliferativa de bacterias pertenecientes a la clase Gammaproteobacteria, que coincide con el aumento en el crecimiento de bacterias anaerobias).

Es importante destacar que los estudios tendientes a determinar la asociación de la disbiosis con la EN han arrojado resultados

La aparición de enterocolitis necrotizante en bebés prematuros (< 27 semanas) se encuentra asociada con un desequilibrio en la microbiota intestinal, en la cual predominan las poblaciones de bacilos de la clase Gammaproteobacteria y se encuentran reducidas las fracciones de bacterias anaerobias estrictas. El tipo de parto y la administración de antibióticos se correlacionan, asimismo, con la incidencia de dicha afección.

no coincidentes. En este sentido, una multiplicidad de factores han condicionado el análisis, entre ellos, la variabilidad de las edades gestacionales de los neonatos, la exposición a antibióticos (aumenta el riesgo de experimentar EN) y la alimentación (la leche materna y los probióticos reducen la propensión a presentar EN).

Asimismo, las deposiciones de las cuales se aíslan las bacterias a ser identificadas mediante secuenciación de genes, se obtienen en diferentes períodos en los distintos neonatos antes de la aparición de la EN, lo que dificulta el contraste de los resultados con respecto a la detección de poblaciones de bacterias patógenas o beneficiosas.

El objetivo del presente trabajo fue determinar si existe correlación entre la disbiosis intestinal y la EN en bebés de muy bajo peso al nacer.

Métodos

La población bajo estudio comprendió a neonatos con un peso corporal igual o inferior a 1.5 kg, que no presentarían afec-

ciones cardíacas congénitas, EN o perforaciones intestinales y cuya esperanza de vida superara una semana.

Se determinó un grupo experimental, conformado por bebés que experimentaron, en el transcurso del ensayo clínico, EN en estadios de Bell II o III (diagnóstico radiológico), y un grupo control (bebés sanos), en el cual los niños evaluados presentaban un peso corporal al nacer (± 100 g) y una edad gestacional (± 1 semana) similar a la de aquellos del grupo experimental. En este sentido, las comparaciones se determinaron entre bebés (1 a 4 controles respecto de 1 bebé con EN) que se encontraban internados en la unidad de cuidados intensivos neonatales del mismo hospital (participación de 3 centros de salud).

Las deposiciones fueron recolectadas en un período de 2 meses (desde el primer día de internación), refrigeradas y congeladas a -80°C . De éstas, se obtuvieron las muestras a ser utilizadas para la identificación de bacterias mediante amplificación por reacción en cadena de la polimerasa

(PCR) cuantitativa (utilización de *primers* específicos que reconocen genes que codifican para el ARN ribosomal bacteriano 16S) y la subsecuente pirosecuenciación (regiones V3 a V5).

De manera de establecer la diferencia estadística entre el grupo control y el experimental (intervalos de estudio [edad de los bebés]: 1-15, 16-30, 31-45 y 46-60 días) se aplicaron las siguientes pruebas: *t* de Student, de Mann-Whitney, de *chi* al cuadrado y de Wald. Un valor de $p < 0.05$ fue considerado estadísticamente significativo.

Resultados

De los 972 bebés evaluados en el estudio, el 6% experimentó EN, y de éstos, el 36% falleció. En este sentido, los bebés con una edad gestacional superior a las 27 semanas ($n = 604$) experimentaron, en menor proporción, dicha afección, en comparación con aquellos con una edad fetal inferior ($n = 368$) (3% y 10%, respectivamente [$p = 0.0002$]); en estos últimos, el cuadro clínico se presentó más tarde (21 días [18-25] y 31 días [23-49], respectivamente, [$p = 0.003$]).

La progresión en el tiempo de las poblaciones de bacterias detectadas, difirió en los bebés de edad gestacional menor de 27 semanas de los grupos control y experimental; es decir, en las deposiciones de bebés que manifestaron EN, las bacterias pertenecientes a la clase Gammaproteobacteria (*Escherichia coli*, *Enterobacter* y *Klebsiella* [bacilos gramnegativos facultativos]) presentaron un mayor aumento ($p = 0.001$) respecto de las clases Negativicutes y Clostridia (bacterias anaerobias estrictas), cuya disminución fue más pronunciada con respecto a los controles. En particular, esta diferencia significativa se observó en las poblaciones bac-

terianas provenientes de deposiciones de bebés de 31 a 45 días ($p = 0.0035$) y de 46 a 60 días ($p = 0.0001$).

No obstante, en lactantes con una edad fetal superior a 27 semanas, las poblaciones bacterianas de la clase Bacilli (bacterias grampositivas aerobias) disminuyeron y las poblaciones de las clases Gammaproteobacteria, Clostridia y Negativicutes se incrementaron significativamente ($p < 0.0003$) en el tiempo, en ambos grupos. Es importante destacar que a edades gestacionales inferiores a 27 semanas, la aparición de EN estuvo asociada significativamente con la proporción de bacterias de la clase Gammaproteobacteria ($p = 0.0066$), a diferencia de lo observado en los controles, los cuales presentaron una correlación significativa ($p < 0.03$) con poblaciones pertenecientes a las clases Negativicutes y Clostridia, tendencia que se mantuvo en bebés de edades fetales superiores o iguales a 27 semanas.

De esta manera, la edad gestacional estuvo asociada con mayores fracciones de Clostridia y Negativicutes ($p < 0.008$) y menores fracciones de Bacilli ($p = 0.0006$). Asimismo, el grupo control presentó un aumento significativo ($p < 0.0001$) en la diversidad de las poblaciones bacterianas, el cual no fue observado en las deposiciones del grupo experimental. Por otra parte, se determinó que poblaciones de bacterias de la clase Bacilli más numerosas o más reducidas en las deposiciones, se encontraban relacionadas con la administración de antibióticos ($p = 0.0212$) y el parto vaginal ($p = 0.0022$), respectivamente.

Asimismo, la administración de antibióticos se asoció con poblaciones más reducidas de bacterias de las clases Clostridia y Negativicutes ($p < 0.02$). Sin em-

bargo, la alimentación con leche materna, el número de transfusiones realizadas y la utilización de fármacos inotrópicos no se correlacionaron con cambios en las fracciones bacterianas observadas.

Las bifidobacterias, presentes en los alimentos probióticos, se encontraron en número reducido en las deposiciones de los grupos control y experimental.

Discusión

De acuerdo con el presente trabajo, la mayor propensión de los bebés prematuros (edad gestacional inferior a 27 semanas) a experimentar EN estaría relacionada con el desequilibrio en la microbiota intestinal, es decir, una mayor proporción de bacilos gramnegativos facultativos como las bacterias patógenas: *Escherichia coli*, *Enterobacter* y *Klebsiella*, y una fracción menor de bacterias anaerobias estrictas (Negativicutes y Clostridia). Dichos resultados se encuentran en concordancia con los de estudios previos, que establecen que la administración oral de aminoglucósidos, los cuales disminuyen la proporción de bacterias gramnegativas sin afectar a las bacterias anaerobias, evita la aparición de EN en bebés de muy bajo peso corporal. En este sentido, las bacterias anaerobias son beneficiosas ya que producen ácidos grasos de cadena corta (acetato, propionato y butirato), que son moléculas antiinflamatorias y, en modelos de animales, se ha observado que las bacterias gramnegativas lesionan el intestino de una forma comparable al cuadro clínico característico de la EN.

Es importante destacar que la utilización de antibióticos se correlaciona con una menor proporción de bacterias beneficiosas, lo que incrementaría la susceptibilidad a experimentar EN. Asimismo, la mayor diversidad en las po-

blaciones bacterianas sería un factor importante en el mantenimiento del equilibrio de la microbiota intestinal y, por ende, en la disminución del riesgo de presentar EN. Por otra parte, la escasa representación de bifidobacterias en la microbiota intestinal explicaría la inefica-

cia de *Bifidobacterium breve* BBG-001 en inhibir la generación de EN.

Conclusión

La aparición de EN en bebés prematuros (< 27 semanas) se encuentra asociada con un desequilibrio en la microbiota intes-

tinal, en la cual predominan las poblaciones de bacilos de la clase Gammaproteobacteria y se encuentran reducidas las fracciones de bacterias anaerobias estrictas. El tipo de parto y la administración de antibióticos se correlacionan, asimismo, con la incidencia de EN.

Efectos del Aporte de Probióticos en los Neonatos Pretérmino

Título: Probiotic Administration can Prevent Necrotizing Enterocolitis in Preterm Infants: A Meta-Analysis

Autores: Lau C, Chamberlain R

Institución: Saint Barnabas Medical Center, Livingston, EE.UU.

Fuente: Journal of Pediatric Surgery 50(8): 1405-1412, Ago 2015

Traducción textual: La Administración de Probióticos Puede Evitar la Enterocolitis Necrotizante en los Neonatos Pretérmino: Metanálisis

Introducción

La enterocolitis necrotizante (EN), caracterizada por la necrosis isquémica de la mucosa intestinal, la inflamación y la invasión de microorganismos productores de gas, representa la urgencia gastrointestinal más frecuente en los neonatos pretérmino; también es causa importante de morbilidad y mortalidad. El riesgo de aparición de EN se relaciona, de manera inversa, con el peso al nacer. Por ejemplo, en un trabajo de la *Vermont Oxford Network*, que incluyó a 71 808 recién nacidos de muy bajo peso (RNMBP), la incidencia de EN fue de alrededor del 3% en todos los neonatos de 1251 g a 1500 g al nacer y de aproximadamente 12% en los neonatos con peso al nacer inferior a los 750 g. Los índices de mortalidad estuvieron entre 15.9% en los recién nacidos de 1251 g a 1500 g y 42% en aquellos con peso al nacer inferior a los 750 g. Los recién nacidos con peso extremadamente bajo (RNPEB), es decir, aquellos con peso al nacer por debajo de 1000 g, tienen 3 veces más riesgo de presentar EN, en comparación con los RNMBP, con menos de 1500 g. Los pacientes que sobreviven también presentan secuelas graves a largo plazo, como estrechez intes-

En los neonatos pretérmino de muy bajo peso, el aporte de probióticos reduce significativamente el riesgo de enterocolitis necrotizante y la incidencia de mortalidad. Se requieren más estudios para establecer el esquema óptimo de tratamiento, en términos del género, las especies y la dosis de los probióticos.

tinal, síndrome de intestino corto y retraso del crecimiento y el desarrollo neurológico.

El diagnóstico de la EN se basa en los hallazgos clínicos y en los estudios por imágenes. La intolerancia a la alimentación, el aumento del contenido residual gástrico, la distensión abdominal y las heces sanguinolentas son los síntomas iniciales de la enfermedad. La radiografía abdominal es sumamente útil para confirmar el diagnóstico, especialmente en la EN en estadios avanzados. Los criterios clínicos más utilizados para el diagnóstico de la EN son los de Bell, que abarcan alteraciones clínicas y radiológicas. En la etiopatogenia de la EN intervienen múltiples factores, entre ellos, la disbiosis, la inmadurez intestinal y la inflamación excesiva, en respuesta a los estímulos microbianos intestinales. Las bacterias grampositivas son las involucradas con mayor frecuencia en la EN; asimismo, se refirió que la colonización por especies de *Staphylococcus* es sustancialmente más común en los pacientes que presentan EN, en comparación con los que no tienen esta complicación.

Hasta la fecha se han intentado múltiples estrategias para evitar la EN; el período oportuno de la alimentación enteral y parenteral parece importante en este contexto. De hecho, la nutrición parenteral prolongada se asocia con atrofia intestinal, aumento de la permeabilidad, inflamación y sepsis de aparición tardía.

En un metanálisis, la introducción de la alimentación enteral luego del cuarto día no redujo el riesgo de EN; además, el retraso en el inicio de la alimentación enteral prolonga el período necesario hasta el establecimiento de la alimentación enteral completa. En otro estudio, la alimentación con leche materna confirió protección contra la aparición de EN; en un trabajo, los lactantes alimentados exclusivamente con leche materna tuvieron menor riesgo de presentar EN, en comparación con los neonatos alimentados con leche materna y bovina. Varios autores también han sugerido que eliminar los bloqueadores H2 puede tener un beneficio ya que el ácido gástrico previene la cascada inflamatoria e infecciosa que provoca EN.

En los últimos años se ha prestado especial atención al posible beneficio de los probióticos en términos de la prevención de la EN. La alteración en la colonización bacteriana sería uno de los mecanismos involucrados en la enfermedad; por lo tanto, los probióticos (suplementos nutricionales con microorganismos vivos) podrían mejorar el equilibrio de la microbiota intestinal y reducir el riesgo de EN. Los probióticos más comunes consisten en cepas del género *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*; la levadura *Saccharomyces boulardii* también ha sido utilizada como probiótico.

En un estudio en neonatos pretérmino, el aporte de probióticos

redujo el riesgo de EN en 66% y la incidencia de mortalidad, en 42%; en cambio, la incidencia de sepsis confirmada bacteriológicamente no se modificó. La revisión Cochrane más reciente refirió una disminución del 59% en el riesgo de EN y del 34% en los índices de mortalidad. Sin embargo, los resultados de los estudios publicados con posterioridad mostraron resultados heterogéneos.

El objetivo del presente metanálisis fue actualizar la información disponible hasta la fecha (2015), en términos de los efectos del aporte de probióticos sobre la prevención de la EN, la sepsis, la mortalidad por cualquier causa y el tiempo necesario hasta la alimentación enteral total. Si se confirman los hallazgos positivos referidos por algunos grupos, el aporte de probióticos podría representar una estrategia sencilla y de bajo costo para la prevención de la EN en los RNMBP.

Pacientes y métodos

Los artículos, publicados entre 1966 y 2014, se identificaron mediante una búsqueda en PubMed, el *Cochrane Central Registry of Controlled Trials* y *Google Scholar*. Solo se consideraron los trabajos publicados en inglés. Se aplicaron los siguientes criterios de inclusión: estudios clínicos aleatorizados (ECA), realizados en neonatos pretérmino de menos de 1500 g (< 37 semanas de edad gestacional), tratados con probióticos por vía enteral. El tratamiento debía haber comenzado en los primeros 10 días de vida y haberse mantenido durante 7 días como mínimo. Se tuvieron en cuenta las características de los pacientes, las intervenciones, los grupos control, los criterios de valoración y la metodología de los trabajos. Los criterios principales de valoración, para el presente trabajo, fueron la incidencia de EN, en estadio 2 o mayor (según los criterios de Bell modificados); la incidencia de sepsis, confirmada por los hemocultivos; la mortalidad por cualquier causa

y el tiempo necesario hasta la alimentación enteral total.

Para cada trabajo se calculó el riesgo relativo (RR), con intervalos de confianza del 95% (IC 95%), para la EN, la sepsis y la mortalidad. Se realizó metanálisis con todos los datos; en función de la heterogeneidad entre los estudios se aplicaron modelos de efectos fijos o aleatorios. La heterogeneidad entre los trabajos se determinó con la *Q* de Cochrane y el estadístico I^2 . Se consideró heterogeneidad importante cuando los valores de *p* fueron < 0.05 o los de I^2 , > 50. En caso de comprobarse heterogeneidad sustancial se aplicaron modelos de efectos aleatorios; de lo contrario, se usaron modelos de efectos fijos. El sesgo de publicación se valoró con gráficos en embudo y con pruebas de Egger y Begg. Los valores de *p* < 0.05 se consideraron estadísticamente significativos. Se efectuaron análisis por subgrupos, en función del género de probióticos utilizados y las mezclas de estos.

Resultados

Se identificaron 20 ECA con la incorporación de 5982 RNMBP; 2983 pacientes recibieron suplementos de probióticos por vía enteral, en tanto que 2999 fueron asignados a placebo. En el primer grupo, 1058 neonatos fueron tratados con cepas de *Lactobacillus*, 289 recibieron *Bifidobacterium* y 239 fueron asignados a *Saccharomyces*; 1397 niños recibieron mezclas de probióticos.

Efectos de los probióticos sobre la incidencia de EN en estadio > 2

Un número menor de RNMBP asignados a probióticos presentaron EN, respecto del grupo asignado a placebo y de los niños que no recibieron probióticos (73 de 2983 [2.4%], respecto de 165 de 2999 [5.5%]). No se halló heterogeneidad significativa entre los estudios (*p* = 0.649; I^2 = 0.000), de modo que se aplicaron modelos de efectos fijos.

El metanálisis reveló un riesgo significativamente más bajo de EN en el grupo de probióticos, respecto del grupo control (RR: 0.509; IC 95%: 0.385 a 0.672; *p* < 0.001). Quince estudios refirieron riesgo reducido de EN en los neonatos que recibieron probióticos; en 6 de ellos, las diferencias, respecto del grupo control, fueron significativas. En el análisis por subgrupos se constató que las cepas de *Lactobacillus* o la mezcla de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* fueron los probióticos más beneficiosos, en términos de la reducción del riesgo de EN (RR: 0.573; IC 95%: 0.354 a 0.928; *p* = 0.023, y RR: 0.393; IC 95%: 0.264 a 0.585; *p* < 0.001, respectivamente). En cambio, no se observaron diferencias sustanciales en el riesgo de EN entre los neonatos asignados a *Bifidobacterium* o *Saccharomyces*, respecto del grupo control (RR: 0.489; IC 95%: 0.092 a 2.603; *p* = 0.402, y RR: 0.933; IC 95%: 0.448 a 1.942; *p* = 0.852, respectivamente).

En el subanálisis en los RNPEB (< 1000 g), con la consideración de 3 trabajos y 771 pacientes (378 asignados a probióticos y 393 que recibieron placebo) se comprobó una reducción de 28.8% en el riesgo de EN; sin embargo, el efecto no fue estadísticamente significativo (RR: 0.712; IC 95%: 0.390 a 1.299; *p* = 0.268).

Efectos de los probióticos sobre la incidencia de sepsis confirmada en los hemocultivos

Diecisiete trabajos, con 5215 RNMBP, revelaron una incidencia menor de sepsis entre los niños asignados a probióticos, respecto de los pacientes del grupo control (434 de 2609 [16.6%], en comparación con 480 de 2606 [18.4%]). No se encontró heterogeneidad importante entre los trabajos (*p* = 0.091; I^2 = 33.092), motivo por el cual se aplicaron modelos de efectos fijos. En el metanálisis no se observaron diferencias sustanciales entre los grupos en el riesgo de sepsis (RR: 0.919; IC 95%: 0.823 a 1.027;

$p = 0.137$). Sin embargo, cuando los estudios se analizaron individualmente se comprobaron resultados heterogéneos: 11 trabajos refirieron menor riesgo de sepsis en los niños tratados con probióticos (en 2 de ellos, las diferencias fueron estadísticamente significativas), mientras que en 6 estudios se observó mayor riesgo de sepsis en el grupo de tratamiento activo (el efecto fue significativo en una de las investigaciones).

El análisis por subgrupos no mostró diferencias importantes en el riesgo de sepsis entre los neonatos asignados a probióticos y aquellos que no los recibieron, para especies particulares de microorganismos (RR: 0.650; IC 95%: 0.328-1.287; $p = 0.216$ para *Bifidobacterium*; RR: 0.955; IC 95%: 0.749-1.219; $p = 0.713$ para *Lactobacillus*; RR: 0.848; IC 95%: 0.576-1.248; $p = 0.403$ para *Saccharomyces*, y RR: 0.930; IC 95%: 0.814-1.063; $p = 0.288$ para la mezcla de probióticos).

Efectos de los probióticos sobre la mortalidad por cualquier causa

En 16 estudios, con la inclusión de 4450 neonatos, se comunicaron los índices de mortalidad por cualquier causa, antes del alta. Un menor número de niños asignados a probióticos falleció, en comparación con los pacientes del grupo control (112 de 2229 [5.0%], respecto de 161 de 2221 [7.2%]). No se observó heterogeneidad importante entre los trabajos ($p = 0.371$; $I^2 = 7.250$). El metanálisis, con modelos de efectos fijos, mostró una reducción significativa en el riesgo de mortalidad en el grupo de probióticos, respecto del grupo control (RR: 0.731; IC 95%: 0.577 a 0.926; $p = 0.009$). En el análisis individual de los trabajos, 12 estudios refirieron un menor riesgo de mortalidad en el grupo de tratamiento activo (en 2 de ellos, las diferencias fueron significativas), en tanto que en 4 investigaciones se comprobó mayor riesgo de mortalidad en el

grupo de probióticos; sin embargo, las diferencias no fueron significativas en ningún caso.

El análisis por subgrupos reveló una reducción sustancial del riesgo de mortalidad únicamente en los pacientes que recibieron la mezcla de probióticos (RR: 0.669; IC 95%: 0.505 a 0.886; $p = 0.005$); en los otros grupos, los resultados no fueron significativos (RR: 2.663; IC 95%: 0.405 a 17.121; $p = 0.311$ para *Bifidobacterium*; RR: 0.777; IC 95%: 0.463 a 1.305; $p = 0.340$ para *Lactobacillus* y RR: 1.115; IC 95%: 0.461 a 2.700; $p = 0.809$ para *Saccharomyces*).

Efectos de los probióticos sobre el tiempo hasta el establecimiento de la alimentación enteral total

Once trabajos, con 3725 neonatos, aportaron información al respecto. Se comprobó heterogeneidad importante entre los estudios ($p < 0.001$; $I^2 = 95.774$). El metanálisis con modelos de efectos aleatorios mostró un período sustancialmente más breve, de 1.2 día, para alcanzar la nutrición enteral total, en los neonatos que recibieron probióticos, en comparación con los pacientes del grupo control (diferencia en la media: -1.217; IC 95%: -2.151 a -0.283; $p = 0.011$). En el análisis individual, 9 trabajos refirieron un intervalo más corto (con diferencias significativas en 7 de ellos), mientras que en un estudio se observó una prolongación significativa de este período; en el trabajo restante no se observaron diferencias importantes entre los grupos.

Sesgo de publicación

No se observaron indicios de sesgo de publicación (RR de EN en los RNMBP asignados a probióticos) al aplicar la prueba de Egger ($p = 0.38$) o la prueba de Begg ($p = 0.30$).

Discusión y conclusión

La EN sigue siendo un desafío clínico en los RNMBP, con una frecuencia cercana al 12%. Si bien los neonatos de cualquier edad

gestacional pueden presentar EN, el riesgo se vincula significativamente, y de manera inversa, con el peso al nacer. Hasta la fecha del presente estudio, la alimentación materna exclusiva parecía el único tratamiento eficaz; de hecho, en un metanálisis de 4 estudios con 343 neonatos de < 1850 g, aquellos que fueron alimentados con leche materna tuvieron 3 veces menos riesgo de EN, en comparación con los lactantes que recibieron fórmulas lácteas.

Los probióticos han sido evaluados en diversas enfermedades gastrointestinales; algunos estudios sugirieron efectos beneficiosos en el síndrome de intestino irritable y en la enfermedad inflamatoria intestinal, especialmente en la colitis ulcerosa. Más recientemente se sugirió que los probióticos podrían ser útiles para prevenir la EN.

En el presente metanálisis, la administración de probióticos se asoció con 49.1% menor riesgo de EN y con una reducción del 26.9% en el riesgo de mortalidad por cualquier causa, tal como se refirió en un metanálisis anterior. Asimismo, el período necesario hasta alcanzar la alimentación enteral total se redujo en 1.2 día en los pacientes que recibieron probióticos, y se comprobó una reducción no significativa de 8.1% en el riesgo de sepsis confirmada en los hemocultivos.

Si bien algunos estudios de caso refirieron fungemia, bacteriemia y sepsis en relación con el uso de probióticos, la frecuencia de estas complicaciones no fue estadísticamente significativa ni homogénea en todos los trabajos.

La inclusión de neonatos con diferente peso y edad gestacional, los distintos esquemas de administración de probióticos y las discrepancias en la forma de alimentación de los neonatos fueron algunos de los factores que complican la interpretación de los resultados; por lo tanto, se requieren nuevos estudios que consideren estos aspectos en particular para establecer conclusiones definitivas. El hecho

de que solo el aporte de *Lactobacillus* fuese sustancialmente eficaz pudo obedecer al tamaño reducido de los grupos tratados con otros tipos de probióticos. Según los investigadores, los trabajos clínicos controlados con placebo y de buen diseño contribuirán a conocer con precisión la eficacia y la

seguridad de esta intervención en la prevención de la EN. En conclusión, los hallazgos del presente estudio indicaron que el aporte de probióticos representa una estrategia útil en la asistencia general de los RNMBP. Debido a la reducción sustancial en el riesgo de EN y en los índices de morta-

lidad, en los pacientes asignados a probióticos y a la ausencia de efectos adversos, esta estrategia preventiva de bajo costo debería ser considerada en las unidades de cuidados intensivos neonatales, con la finalidad de prevenir la EN, una complicación frecuente y grave en los RNMBP.

Los Probióticos para la Prevención de la Enterocolitis Necrotizante

Título: A Meta-Analysis of Probiotics for Preventing Necrotizing Enterocolitis in Preterm Neonates

Autores: Yang Y, Guo Y, Zhou X, Li Y y colaboradores

Institución: Nanjing Medical University, Nanjing, China

Fuente: Brazilian Journal of Medical and Biological Research 47(9): 804-810, Sep 2014

Traducción textual: Metanálisis de los Probióticos para la Prevención de la Enterocolitis Necrotizante en los Neonatos Pretérmino

Introducción

La enterocolitis necrotizante (EN) es la necrosis inflamatoria aguda del tracto intestinal; representa la causa más común de enfermedad gastrointestinal en los recién nacidos pretérmino, internados en unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN). La EN es una causa importante de morbilidad y mortalidad. Según los resultados de un estudio de los Estados Unidos, en los lactantes con muy bajo peso al nacer, los índices de mortalidad por EN son del 20% al 30%; en China, los índices de mortalidad están entre el 10% y el 50%.

Los mecanismos etiopatogénicos involucrados en la EN todavía no se conocen; sin embargo, la información en conjunto sugiere que la EN es un síndrome complejo asociado con lesión intestinal, inflamación y necrosis. Las alteraciones en los sistemas de defensa de las mucosas, los desequilibrios en las respuestas inflamatorias y los trastornos de la microbiota son algunas de las anomalías subyacentes en la EN. Por el momento no se dispone de ninguna estrategia preventiva o terapéutica eficaz; la alimentación

De manera independiente de la edad gestacional y del estadio de la enterocolitis necrotizante, el aporte de probióticos podría reducir significativamente el riesgo de la enfermedad en los lactantes pretérmino. La intervención no aumenta el riesgo de sepsis ni la mortalidad.

conservadora y la administración de antibióticos constituyen los pilares del tratamiento de la EN en la actualidad. Según las pautas de la *American Society for Parental and Enteral Nutrition*, la lactancia materna reduce el riesgo de EN.

En los últimos años, diversos grupos evaluaron la eficacia de los probióticos para la profilaxis de la EN. En teoría, las bacterias simbióticas comensales podrían contribuir a la maduración de la función de barrera intestinal, reducir el crecimiento de organismos potencialmente patogénicos, incrementar la síntesis de citoquinas antiinflamatorias, aumentar la capacidad antioxidante y regular la apoptosis. Cabe destacar que algunos estudios incluidos en el presente metanálisis refirieron efectos positivos de los probióticos en la prevención de la EN y sus complicaciones.

El objetivo del presente estudio fue esclarecer la información para tres áreas relacionadas con el aporte de probióticos: analizar sus efectos sobre la incidencia de EN, en asociación con el estadio de la enfermedad y la edad gestacional, determinar la influencia sobre la frecuencia de sepsis y la mortalidad y conocer las posibles diferencias entre la administración de probióticos y placebo, en términos de la ganancia de peso y el momento en el que se logran las necesidades de alimentación enteral (120 a 150 ml/kg/día).

Pacientes y métodos

Para la revisión sistemática y el metanálisis se siguieron las pautas del grupo *Consolidated Standards of Reporting Trials* (CONSORT). Los artículos en inglés se identificaron mediante una búsqueda en PubMed, Embase y Cochrane, mientras que los trabajos publicados en chino se obtuvieron de las bases de datos Wanfang, VIP y CNKI. Se incluyeron estudios clínicos aleatorizados y controlados (ECAC) realizados en lactantes pretérmino, con EN en estadio I o mayor, según los criterios modificados de Bell, en quienes se administró algún probiótico por vía enteral, en el transcurso de los primeros diez días de vida y durante, al menos, siete días.

Se tuvieron en cuenta el año de publicación, el diseño del artículo, el peso al nacer, la edad gestacional, las características de los enfermos evaluados, los patrones de alimentación, el tamaño de la muestra, los probióticos utilizados (dosis, duración del tratamiento y efectos adversos), el seguimiento, la escala JADAD y las secciones CONSORT.

El criterio principal de valoración fue la eficacia del aporte de probióticos para la prevención de la EN en los neonatos pretérmino; los efectos se evaluaron en relación con los distintos estadios de la EN (estadio de Bell I o mayor, y II o ma-

yor) y la edad gestacional (menos de 37 semanas y menos de 34 semanas).

Las diferencias en los índices de sepsis y de mortalidad entre los grupos placebo y activo y los efectos de los probióticos en la ganancia de peso y en el logro de las necesidades de alimentación fueron criterios secundarios de valoración. Para cada variable de evolución se calcularon los riesgos relativos (RR) o las diferencias promedio ponderadas (DPP), con intervalos de confianza del 95% (IC 95%). Se aplicaron modelos de efectos fijos y aleatorios y se determinó la heterogeneidad entre los trabajos, con el estadístico Q de Cochrane (*chi* al cuadrado) y el estadístico I^2 . La heterogeneidad se estableció en presencia de valores de $p < 0.10$ y de $I^2 > 50\%$; en estos casos se aplicaron modelos de efectos aleatorios. En los casos restantes se utilizaron modelos de efectos fijos. El sesgo de publicación se analizó con gráficos en embudo.

Resultados

Se identificaron 115 artículos; 27 de ellos (18 en inglés y nueve en chino) fueron aptos para la revisión, con 3298 lactantes asignados a probióticos y 3357, recién nacidos asignados a placebo.

Efectos de los probióticos sobre la EN

Los 27 estudios aportaron información sobre la EN en estadio I o mayor y en lactantes con edad gestacional menor de 37 semanas. No se observó heterogeneidad importante entre los estudios ($X^2 = 16.96$; $p = 0.88$; $I^2 = 0\%$). Los modelos de efectos fijos sugirieron una reducción del riesgo de EN en los lactantes tratados con probióticos. La administración de probióticos se asoció con un riesgo significativamente más bajo de EN en estadio I o mayor (RR = 0.35; IC 95%: 0.27 a 0.44; $p < 0.00001$), respecto del grupo placebo. Los efectos de los probióticos sobre

la incidencia de EN en estadio de Bell II o mayor (edad gestacional de menos de 37 semanas), se analizaron de 17 estudios, con 2042 lactantes asignados a probióticos y 2156 en el grupo control; no se registró heterogeneidad entre los estudios ($X^2 = 9.96$; $p = 0.82$; $I^2 = 0\%$). La administración de probióticos redujo significativamente el riesgo de EN (RR = 0.34; IC 95%: 0.25 a 0.48; $p < 0.00001$).

Doce trabajos evaluaron los efectos de los probióticos sobre la incidencia de EN, en estadio I o mayor, en lactantes muy prematuros (menos de 34 semanas de edad gestacional); 1266 y 1229 pacientes fueron asignados a probióticos y placebo, respectivamente. Respecto del grupo placebo, el riesgo de EN estuvo reducido en los lactantes que recibieron probióticos (RR = 0.39; IC 95%: 0.27 a 0.56; $p < 0.00001$). No se registró heterogeneidad entre los trabajos ($X^2 = 6.68$; $p = 0.75$; $I^2 = 0\%$).

Efectos de los probióticos sobre la mortalidad y el riesgo de sepsis

Catorce artículos fueron aptos para la estimación de la mortalidad, con 1789 y 1794 lactantes tratados con probióticos o placebo, respectivamente. No se comprobó heterogeneidad entre los estudios ($X^2 = 13.61$; $p = 0.40$; $I^2 = 4.5\%$). En los lactantes que recibieron probióticos se constató una reducción del riesgo de mortalidad por cualquier causa, respecto del grupo placebo (RR = 0.58; IC 95%: 0.46 a 0.75; $p < 0.00001$).

En 17 estudios se analizaron los efectos de los probióticos sobre la incidencia de sepsis, con cultivos positivos, ($n = 1950$ en el grupo activo y $n = 2093$ en el grupo control). No se encontró heterogeneidad importante entre los estudios ($X^2 = 21.1$; $p = 0.17$, $I^2 = 24.2\%$). No se observaron diferencias importantes entre los grupos en la incidencia de sepsis (RR = 0.94; IC 95%: 0.83 a 1.06; $p = 0.31$).

Efectos de los probióticos sobre la ganancia de peso y el logro de las necesidades alimentarias

La ganancia de peso fue una variable de evolución analizada en dos trabajos, con 205 y 199 lactantes asignados a probióticos y placebo, respectivamente. Se comprobó heterogeneidad entre los estudios ($X^2 = 3.47$; $p = 0.06$; $I^2 = 71.1\%$); no se registraron diferencias significativas entre los grupos (DPP = 1.07; IC 95%: -0.21 a 2.34; $p = 0.10$). Nueve artículos aportaron información acerca de los efectos de los probióticos sobre el momento en el que se lograron las necesidades de alimentación ($n = 821$ y $n = 805$ en los grupos activo y control, respectivamente). Se encontró heterogeneidad sustancial entre los trabajos ($X^2 = 78.93$; $p < 0.00001$; $I^2 = 89.9\%$). No se observaron diferencias significativas entre los grupos, en este parámetro de evolución (DPP = -1.66; IC 95%: -3.6 a 0.27; $p = 0.09$).

Sesgo de publicación

Todos los trabajos incluidos en el metanálisis tuvieron 3 puntos o más en la escala de Jadad; el gráfico en embudo no sugirió sesgo de publicación.

Discusión

La EN es una de las complicaciones más graves en los neonatos internados en UCIN; la prevalencia estimada es del 7% en los recién nacidos con menos de 1500 g, en tanto que los índices de mortalidad en los Estados Unidos y Canadá son del 15% al 30%.

La EN se considera un trastorno complejo, en el cual participan diversos factores etiopatogénicos asociados con la inmadurez funcional del intestino. La EN puede evolucionar en horas a la necrosis intestinal.

Los probióticos son bacterias comensales o microorganismos protectores; no son patogénicos y forman parte de la microbiota intestinal normal. El tracto gastrointestinal de los recién nacidos

prematuros presenta colonización bacteriana anormal, deficiencias en la función de barrera, circulación mesentérica inmadura y anormalidades de los sistemas de defensa. En teoría, los probióticos podrían tener un papel beneficioso, en relación con la adquisición de la microbiota intestinal y las mejoras de la función de barrera intestinal. Por lo tanto, los probióticos representan una de las opciones más promisorias para el tratamiento de la EN.

En el presente metanálisis, 24 de 27 trabajos mostraron un efecto positivo de los probióticos en la prevención de la EN en estadio ≥ 1 y de la EN en estadio ≥ 2 , como también en los lactantes muy prematuros, es decir los nacidos antes de la semana 34 de la gestación.

Debido a que los probióticos son gérmenes vivos, el riesgo de sepsis siempre ha sido un aspecto de preocupación. En nueve de los 17 estudios analizados en esta ocasión se refirió una menor incidencia de sepsis en los grupos activos; en general no se encontraron diferencias significativas en el riesgo de sepsis entre los dos grupos.

La mortalidad, en 12 de 14 trabajos, se redujo en los pacientes asignados a probióticos. Los resultados en conjunto avalan la seguridad de esta forma de prevención o tratamiento. Cabe mencionar que en algunas investigaciones anteriores, el uso de probióticos se vinculó con fungemia y bacteriemia. En la presente revisión no se observaron diferencias entre los grupos en la frecuencia de efectos adversos,

como vómitos, apnea, ictericia e infección. Sin embargo, el perfil de seguridad a largo plazo deberá ser evaluado en estudios futuros. En éstos se deberá prestar atención, también, al tipo de probiótico, a la dosis utilizada y a la duración de la intervención.

Conclusión

En conclusión, de manera independiente de la edad gestacional y del estadio de la EN, los resultados de esta revisión sistemática y metanálisis sugieren que el aporte de probióticos podría reducir significativamente el riesgo de EN en los lactantes pretérmino. El tratamiento no parece aumentar el riesgo de sepsis ni la mortalidad, ni afecta, de modo adverso, el patrón de crecimiento y la alimentación.

Efectos de la Administración de Probióticos en los Neonatos de Muy Bajo Peso

Título: Prophylactic Use of *Lactobacillus acidophilus/Bifidobacterium infantis* Probiotics and Outcome in Very Low Birth Weight Infants

Autores: Härtel C, Pagel J, Göpel W y colaboradores

Institución: University of Lübeck, Lübeck, Alemania; Klinikum Aschaffenburg, Aschaffenburg, Alemania

Fuente: Journal of Pediatrics 165(2): 285-289, Ago 2014

Traducción textual: Utilización de Probióticos con *Lactobacillus acidophilus/Bifidobacterium infantis* como Profilaxis y Evolución de los Neonatos de Muy Bajo Peso

Introducción

En los recién nacidos de muy bajo peso (RNMBP), las infecciones intrahospitalarias y la enterocolitis necrotizante (EN) son causas importantes de morbilidad y mortalidad, con un índice de hasta el 30%. Estas complicaciones también comprometen el desarrollo neurológico a largo plazo. Se ha sugerido que la edad gestacional y la inmadurez del sistema inmunológico son factores sustanciales en la fisiopatología de ambos trastornos. Asimismo, la alimentación enteral y la exposición a los gérmenes endémicos intrahospitalarios determinan la alteración en la colonización gastrointestinal y la translocación de bacterias enteropatógenas por la mucosa intestinal. Por lo general, la sepsis y la EN se asocian con mortalidad. Como la eficacia de las intervenciones terapéuticas es muy limitada, las estrategias preventivas asumen un papel decisivo. Diversos metanálisis publicados hace algunos años sugirieron que

La administración de probióticos (*Lactobacillus acidophilus/Bifidobacterium infantis*) como profilaxis en los neonatos de muy bajo peso reduce la morbilidad gastrointestinal específicamente, la necesidad de cirugía por enterocolitis necrotizante y la mortalidad.

los probióticos serían beneficiosos en los lactantes pretérmino, ya que parecen reducir el riesgo de EN y mortalidad, no así la probabilidad de sepsis intrahospitalaria. Estos hallazgos motivaron la introducción de la profilaxis con probióticos –*Lactobacillus acidophilus/Bifidobacterium infantis*– en la mayoría de las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN) que integran la *German Neonatal Network* (GNN). Sin embargo, la profilaxis sistemática con probióticos sigue siendo tema de debate, especialmente por la preocupación sobre la eficacia y la seguridad en poblaciones muy vulnerables. Además, los trabajos al respecto difirieron en términos de las características de los pacientes evaluados y la dosis y la composición de los probióticos utilizados. Asimismo, la evolución de la microbiota intestinal en los recién nacidos no se conoce con precisión. Algunos estudios previos mostraron que la administración de probióticos no es útil para prevenir la sepsis intrahospitalaria e, incluso, en algunos trabajos esta estrategia pareció incrementar su riesgo.

El presente estudio tuvo por finalidad evaluar la evolución de una amplia cohorte de RNMBP, asistidos en centros de la GNN, en relación con la utilización de *Lactobacillus acidophilus/Bifidobacterium infantis* como profilaxis en RNMBP nacidos en 46 UCIN de la GNN.

Pacientes y métodos

En el transcurso de la investigación, los datos se recogieron de manera prospectiva, para los recién nacidos entre 2010 y 2012. También se evaluó una cohorte previa al período de estudio, considerada la cohorte basal (n = 2828). Se incluyeron neonatos de menos de 1500 g, con una edad gestacional > 22 + 6 y < 32 + 0 semanas, en tanto que fueron excluidos los pacientes con malformaciones mortales. Se dispuso de información sobre la evolución para 3527 neonatos, asistidos durante el período de observación.

Los centros que participaron en la investigación se clasificaron en tres grupos, según su elección por una de las siguientes intervenciones: en el grupo 1 se incluyeron centros que no utilizaron probióticos como profilaxis (*Lactobacillus acidophilus/Bifidobacterium infantis*; n = 12), los centros del grupo 2 cambiaron la estrategia de prevención durante el período de observación (n = 13; los neonatos fueron divididos según la fecha de nacimiento en el subgrupo 2a, antes de la utilización de probióticos, y en el subgrupo 2b, luego de esta), en tanto que en los centros del grupo 3 se implementó la profilaxis antes del período de observación (n = 21). En los centros de los grupos 2b y 3 se comprobó cierta heterogeneidad en términos de la dosis y el momento de la administración

de los probióticos; sin embargo, en la mayoría de las instituciones, los probióticos se administraron a partir del segundo o tercer día de vida, durante 14 días, o hasta que la alimentación enteral completa fue tolerada (150 ml/kg/día). En algunos centros, los probióticos solo se utilizaron en los neonatos de menos de 1000 g.

La edad gestacional se estimó a partir de la ecografía prenatal precoz y la evaluación obstétrica. La cirugía por EN se definió según los criterios modificados de Bell (EN estadio 2 o mayor). Se consideraron las cirugías abdominales por EN y las cirugías abdominales por perforación intestinal focal, las adherencias peritoneales, el vólvulo y la obstrucción por meconio. No se incluyeron las cirugías por hernias, las piloromiotomías o las intervenciones por malformaciones congénitas.

La sepsis confirmada por hemocultivos se definió en presencia de temperatura $> 38^{\circ}\text{C}$ o $< 36.5^{\circ}\text{C}$, taquicardia (> 200 latidos por minuto), bradicardia de aparición reciente, aumento de la frecuencia o apneas, hiperglucemia > 140 mg/dl, exceso de base < -10 mval/l, cambios en el color de la piel y mayor demanda de oxígeno, con aislamiento de un agente en los hemocultivos y un signo de laboratorio adicional (proteína C-reactiva > 2 mg/dl, cociente entre los neutrófilos inmaduros y neutrófilos totales > 0.2 , recuento de glóbulos blancos $< 5/\text{nl}$ y recuento de plaquetas $< 100/\text{nl}$). Los análisis estadísticos se realizaron con pruebas de Fisher, de la *U* de Mann-Whitney o de *chi* cuadrado; los valores de $p < 0.05$ se consideraron estadísticamente significativos. Se aplicó un conjunto establecido de factores de riesgo de cirugía abdominal, intervención por EN y el parámetro combinado de muerte y cirugía abdominal.

Resultados

Entre septiembre de 2010 y diciembre de 2012, 5351 RNMBP nacieron en alguna de las 46 UCIN

de atención terciaria (2828 neonatos en el período basal y 3527 neonatos durante el período de observación). Los probióticos se administraron en todos los grupos de edad gestacional y las clases de peso al nacer; sin embargo, los lactantes pretérmino de menor riesgo, de > 30 semanas, fueron tratados con probióticos menos frecuentemente.

Se dispuso de datos basales primarios, antes del período de estudio, para 2828 RNMBP nacidos en los centros de la GNN, 1565 recién nacidos entre enero y diciembre de 2009 y 1263 recién nacidos entre enero de 2010 y agosto de 2010. En los centros en los cuales no se implementó la profilaxis con probióticos, la incidencia de EN con necesidad de cirugía fue relativamente baja, en comparación con las instituciones en las cuales esta intervención se adoptó de manera sistemática, antes del período de observación (grupo 1, respecto del grupo 3, 3.7% y 5%, respectivamente). Para el parámetro que combinó cualquier tipo de cirugía abdominal o el deceso se observó la misma tendencia (grupo 1, respecto del grupo 3, 12.9% y 14.7%, en ese orden).

La utilización de probióticos (*Lactobacillus acidophilus/Bifidobacterium infantis*) como profilaxis se asoció con menor riesgo de cirugía por EN, de cualquier intervención abdominal y de mortalidad por cualquier causa. En el grupo 1 se incluyó un porcentaje más alto de neonatos pequeños para la edad gestacional (PEG), en comparación con el grupo 3.

En los centros en los cuales la estrategia preventiva se modificó en el transcurso del período de observación se comprobó una disminución pronunciada de la frecuencia de cirugía por EN (6.2%, en comparación con 4.0%; $p < 0.001$), de cualquier tipo de intervención (8.2%, respecto de 6.3%; $p = 0.03$) y de la mortalidad (10.0%, respecto de 8.3%; $p = 0.017$). Solo se observó una tendencia hacia una

menor frecuencia de sepsis confirmada por hemocultivos (15.4% y 10.6%, respectivamente; $p = 0.05$) luego de la introducción de la profilaxis con probióticos (grupo 2a, respecto del grupo 2b, en ese orden). En los análisis de regresión de variables múltiples, los probióticos redujeron el riesgo de cirugía por EN (*odds ratio* [OR]: 0.58; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0.37 a 0.91; $p = 0.017$), el riesgo de cualquier tipo de intervención abdominal (OR: 0.7; IC 95%: 0.51 a 0.95; $p = 0.02$) y del parámetro que combinó la cirugía abdominal y la mortalidad (OR: 0.43; IC 95%: 0.33 a 0.56; $p < 0.001$).

Los neonatos tratados con *Lactobacillus acidophilus/Bifidobacterium infantis* como profilaxis tuvieron una internación más breve y estuvieron menos expuestos a antibióticos glucopéptidos. Asimismo, el uso de *Lactobacillus acidophilus/Bifidobacterium infantis* se asoció con mayor aumento de peso por día (grupo 1: 20.8 g/día, grupo 3: 22.2 g/día; $p < 0.001$; grupo 2 antes del cambio: 21.5 g/día, respecto de grupo 2 después del cambio: 22.7 g/día; $p = 0.01$). Este fenómeno no se relacionó con la mejor tolerancia a la alimentación, ya que los neonatos que nacieron en los centros del grupo 1 necesitaron menos tiempo hasta el establecimiento de la alimentación enteral completa (150 ml/kg/día), en comparación con los neonatos del grupo 3. En el subanálisis en el cual se excluyeron los neonatos sometidos a cualquier tipo de cirugía abdominal o que fallecieron ($n = 302$) se confirmó el beneficio asociado con los probióticos, en términos del aumento de peso (grupo 1: 21.3 ± 6.1 g/día, respecto del grupo 3: 22.5 ± 4.8 g/día; $p < 0.001$; grupo 2a antes del cambio: 21.8 ± 5.1 g/día, en comparación con el grupo 2b después del cambio: 23.3 ± 4.3 g/día; $p < 0.001$).

Discusión y conclusión

La administración de probióticos es una intervención que se indica,

casi de rutina, en la mayoría de las UCIN de la GNN (34 de 46 centros). Si bien 2 metanálisis previos sugirieron que el uso de probióticos reduce el riesgo de EN y mortalidad, la estrategia sigue siendo motivo de discusión.

En el presente estudio, con los datos obtenidos durante el período de observación, la utilización de probióticos redujo el riesgo de cirugía por EN, en comparación con los índices observados en los centros en los cuales no se administraron probióticos. La intervención, en cambio, no afectó el riesgo de sepsis.

Como consecuencia de la mayor proporción de neonatos PEG en los centros del grupo 1 se realizó regresión logística de variables múltiples con la consideración de factores de riesgo conocidos de EN, como la edad gestacional y los recién nacidos PEG; en estos modelos se comprobó que el uso de probióticos confirió protección contra

la cirugía por EN, contra cualquier tipo de intervención abdominal y para el parámetro combinado que abarcó la cirugía abdominal y la mortalidad.

En este estudio se evaluaron específicamente los efectos de los probióticos sobre el riesgo de cirugía por EN, ya que existe variabilidad importante en el diagnóstico de esta enfermedad; además, de esta forma, fueron excluidos los casos de EN leve o incierta. En general, los datos reflejaron la variabilidad importante entre los centros, tal como se refirió en otras investigaciones.

El diseño de observación fue la limitación más importante del estudio; sin embargo, la consideración de los tres grupos diferentes de centros reflejó la práctica clínica diaria y avala los hallazgos sugeridos en estudios previos, controlados y aleatorizados. El mayor aumento de peso por día, en asociación con el uso de probióticos,

podría mejorar otros criterios de evolución, como el riesgo de displasia broncopulmonar.

Los estudios con animales demostraron una conexión directa entre la composición corporal y la microbiota intestinal; además, es sabido que los patrones de colonización bacteriana intestinal afectan la función metabólica y endocrinológica, como el depósito de grasas y los niveles de leptina e insulina.

La GNN y otras redes similares brindan una excelente oportunidad para evaluar mejor los efectos del aporte de probióticos en los RNMBP en general, como también en los neonatos con estomas, patrones diferentes de colonización intestinal y exposición prolongada a antibióticos. Los autores concluyen que en los estudios futuros se deberá considerar el tipo de alimentación del recién nacido, los cultivos de materia fecal y la microbiota intestinal en los lactantes extremadamente vulnerables.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2017
www.siicsalud.com

Investigación+Documentación S.A.
Edificio Calmer, Avda. Belgrano 430
(C1092AAR),
Buenos Aires, Argentina
Tel.: +54 11 4342 4901
i+d@siicsalud.com
www.siic.info

Los textos de este fascículo han sido seleccionados de la base de datos *SIIC Data Bases* por el Laboratorio Argentina. Los médicos redactores no emiten opiniones o comentarios sobre los artículos que escriben. Actualizaciones en Nutrición es una publicación de la editorial Investigación+Documentación S.A., registrada a su nombre. Los conceptos expresados en los resúmenes son de exclusiva responsabilidad de los autores de los artículos fuente, no implicando en modo alguno que coincidan con las opiniones del Laboratorio Argentina ni de I+D S.A., quienes declinan toda responsabilidad por las interpretaciones que pudieran derivarse de su lectura. Actualizaciones en Nutrición, Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la Ley N° 11723.