

ACTUALIZACIONES

NutriBaby

EN NEONATOLOGÍA

Nº 1



USO DE PREBIÓTICOS Y PRÓBIOTICOS

5 trabajos científicos.

Desarrollo de la microbiota intestinal saludable.
Beneficios del aporte de prebióticos y probióticos
en los neonatos pretérmino.



Beneficios del Aporte de Probióticos en los Neonatos Pretérmino

Título: Probiotic Supplementation and Late-Onset Sepsis in Preterm Infants: A Meta-Analysis

Autores: Rao S, Athalye-Jape G, Patole S y colaboradores

Institución: King Edward Memorial Hospital for Womens, Perth, Australia

Fuente: Pediatrics 137(3):1-18, Mar 2016

Traducción textual: Suplementos con Probióticos y Sepsis de Aparición Tardía en Neonatos Pretérmino: Metanálisis

Introducción

En los neonatos pretérmino, la sepsis de aparición tardía (SAT) es una causa importante de mortalidad y morbilidad, que se asocia con consecuencias adversas a largo plazo sobre el desarrollo neurológico. La incidencia de SAT es alta, tanto en los países en vías de desarrollo como en las naciones desarrolladas. La frecuencia se asocia, de manera inversa, con la edad gestacional y el peso al nacer. La utilización de catéteres por vía intravenosa, el retraso en el inicio de la alimentación enteral, la nutrición parenteral prolongada, la ventilación mecánica asistida por períodos prolongados y las cirugías son factores de riesgo de SAT. Habitualmente, la SAT es causada por estafilococos coagulasa negativos; sin embargo, otros gérmenes, como *Staphylococcus aureus*, bacterias gramnegativas y hongos, también pueden ser causa de SAT. La administración de antibióticos como profilaxis, la utilización restringida de esteroides, la nutrición enteral temprana, el uso limitado de dispositivos invasivos y la higiene meticulosa de las manos son algunas de las estrategias posibles

El presente metanálisis de 37 ensayos clínicos aleatorizados indicó que el aporte de probióticos reduce el riesgo de sepsis de aparición tardía en neonatos pretérmino.

para prevenir la SAT. Empero, incluso con la implementación de estas medidas, la incidencia de SAT sigue siendo alta en los neonatos pretérmino. En este escenario, otras alternativas, como la administración de probióticos, merecen atención especial.

Los probióticos son microorganismos vivos que, al ser administrados en cantidades adecuadas, se asocian con efectos favorables sobre la salud en pacientes con enfermedades específicas. Los estudios con animales e *in vitro* mostraron que los probióticos mejoran la función de la barrera intestinal, inhiben la colonización intestinal por bacterias patógenas, mejoran la colonización por microorganismos comensales, confieren protección contra las infecciones entéricas por medio de la producción de acetato, aumentan la inmunidad innata e incrementan la maduración del sistema nervioso entérico. Todos estos efectos podrían reducir el riesgo de SAT. Sin embargo, en una revisión Cochrane de 2014, con 19 estudios y 5338 neonatos pretérmino, el aporte de probióticos no se asoció con la reducción significativa del riesgo de SAT (riesgo relativo [RR]: 0.91; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0.80 a 1.03). Otro metanálisis de 2015, con 17 ensayos clínicos controlados y 5215 pacientes, reveló resultados similares (RR: 0.919; IC 95%: 0.823 a 1.027; $p = 0.137$). Hasta la fecha, más de 30 estudios clínicos evaluaron los posibles beneficios

de los probióticos en la prevención de la SAT. En la presente revisión sistemática y metanálisis se analizó el papel de los suplementos con probióticos en el riesgo de SAT en los neonatos pretérmino.

Métodos

Para el estudio se siguieron las pautas del *Cochrane Neonatal Review Group*, el *Centre for Reviews and Dissemination* y *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA). Sólo se incluyeron estudios clínicos aleatorizados (ECA), realizados con neonatos pretérmino, nacidos antes de las 37 semanas de gestación, con bajo peso (< 2500 g), o ambos. Se comparó la evolución de los pacientes asignados a placebo o al grupo control (sin probióticos) con aquellos que recibieron el aporte enteral de probióticos. El criterio principal de valoración fue la incidencia de SAT, es decir la presencia de hemocultivos positivos y cultivos positivos de líquido cefalorraquídeo en muestras obtenidas entre las 48 y 72 horas posteriores al nacimiento.

Los artículos, publicados en cualquier idioma hasta 2015, se identificaron a partir de una búsqueda en PubMed, Embase, *Cochrane Central Register of Controlled Trials*, *Google Scholar* y CINAHL; también se consideraron los resúmenes de las reuniones de la *Pediatric Academic Society* y de otras conferencias de pediatría y neonatología. Se tuvieron en cuenta el

número de pacientes con SAT y la cantidad de sujetos evaluados en cada grupo de intervención, el diseño del estudio y los criterios de valoración. El riesgo de sesgo se determinó con la *Cochrane Risk Bias Assessment Tool*; para cada dominio, el riesgo de sesgo pudo ser bajo, alto o indeterminado. Se aplicaron modelos de efectos fijos (método de Mantel-Haenszel) y modelos de efectos aleatorios. El tamaño del efecto se expresó como RR, con IC 95%. La heterogeneidad se determinó con el estadístico I^2 , con pruebas de *chi* al cuadrado y mediante la visualización de los diagramas de árbol (superposición de los IC 95%). El valor de $p < 0.1$ en la prueba de *chi* al cuadrado indicó heterogeneidad. Los valores del estadístico I^2 se interpretaron según el *Cochrane Handbook*: 0% a 40%, ausencia de heterogeneidad importante; 30% a 60%, heterogeneidad moderada, y 50% a 90%, heterogeneidad sustancial, en tanto que los valores de 75% a 100% reflejan heterogeneidad considerable. El riesgo de sesgo de publicación se valoró con gráficos en embudo. Los análisis se repitieron en neonatos con menos de 28 semanas de gestación o con menos de 1000 g. Se efectuaron análisis de sensibilidad con la exclusión de aquellos ECA con riesgo alto de sesgo en la generación aleatoria de la secuencia y en el ocultamiento adecuado de la asignación. Asimismo, debido a que el riesgo de SAT es más alto en los niños nacidos con menos de 32 semanas de gestación o con menos de 1500 g, se realizaron análisis de sensibilidad con la exclusión de los trabajos en los cuales los criterios de inclusión fueron las 32 semanas o más de gestación y 1500 g o más de peso al nacer. También se realizaron análisis de sensibilidad según el tipo de probióticos administrados –*Bifidobacterium* o *Lactobacillus*–, ya que estos microorganismos cumplen un papel importante en la microbiota intestinal neonatal.

Existen indicios de que el aporte de cepas variadas de probióticos es más eficaz que el uso de una única cepa; por este motivo, también se realizaron análisis de sensibilidad con los estudios que evaluaron la eficacia de una única cepa de probióticos y de aquellos en los que se utilizaron combinaciones de microorganismos. Por último, se analizaron por separado los trabajos en los cuales la SAT fue el criterio principal de valoración. La calidad de la información, la magnitud del efecto de la intervención y la sumatoria de los datos relacionados con el criterio principal de valoración se presentaron según las pautas *Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation* (GRADE).

Resultados

Inicialmente, se identificaron 1736 artículos, 37 de los cuales fueron aptos para la presente revisión y metanálisis. Sin embargo, sólo en nueve de ellos la SAT fue el criterio principal de valoración; en los otros 28 estudios, la SAT fue un criterio secundario de valoración. En 23 investigaciones se utilizó una única cepa de probióticos, mientras que en los 14 ensayos restantes se emplearon múltiples cepas. Se emplearon cepas de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* como parte de los suplementos en 21 y 22 estudios, respectivamente.

El 76% de los 37 trabajos incluidos ($n = 28$) presentó riesgo bajo de sesgo para el dominio de la generación de la secuencia, en tanto que el 65% ($n = 24$) tuvo riesgo bajo de sesgo para el dominio de ocultamiento de la asignación.

En el metanálisis general de los 37 ECA ($n = 9416$), con modelos de efectos fijos, el aporte de probióticos se asoció con una reducción significativa de la incidencia de SAT (675 de 4852, 13.9%, en comparación con 744 de 4564, 16.3%; RR: 0.86; IC 95%: 0.78 a 0.94; $p = 0.0007$; *chi* al cuadrado para la heterogeneidad, $p = 0.02$; $I^2 = 35\%$, número necesario de pa-

cientes a tratar = 44). Cuando se aplicaron modelos de efectos aleatorios, los resultados también fueron significativos (RR: 0.85; IC 95%: 0.75 a 0.95; $p = 0.007$; *chi* al cuadrado = 0.02; $I^2 = 35\%$). En el gráfico en embudo no se observaron indicios que sugirieran sesgo de publicación.

En los análisis de sensibilidad, los beneficios persistieron en los estudios con riesgo bajo de sesgo para ambos dominios. Los hallazgos también fueron significativos en los ensayos en los cuales sólo se incluyeron neonatos con edad gestacional < 32 semanas o con peso al nacer < 1500 g (24 estudios con 7175 neonatos), en los trabajos en los cuales *Bifidobacterium* fue parte de los suplementos (22 ensayos con 6069 pacientes), en las investigaciones en las cuales *Lactobacillus* fue parte de los suplementos (21 estudios con 4608 enfermos), en los 23 artículos en los que sólo se utilizó una cepa de probióticos (5961 pacientes) y en los 14 trabajos en los que se aportaron múltiples cepas de probióticos (3455 sujetos). Sin embargo, al aplicar modelos de efectos aleatorios, el significado estadístico desapareció en la mayoría de los análisis.

El subanálisis en los neonatos nacidos con menos de 28 semanas de gestación o menos de 1000 g no indicó beneficios importantes asociados con el uso de probióticos, en términos de la reducción del riesgo de SAT.

Discusión

La presente revisión sistemática de 37 ECA y más de 9000 neonatos pretérmino sugirió que el aporte de probióticos se asoció con la reducción significativa del riesgo de SAT en los recién nacidos con menos de 37 semanas de gestación o menos de 2500 g de peso al nacer. Las diferencias con las revisiones anteriores parecen obedecer, esencialmente, al tamaño de las muestras analizadas en cada caso; de hecho, en el presente estudio se incluyeron 4078 pacientes más.

Los hallazgos también difirieron de los de dos amplios estudios multicéntricos recientes: el *Proprems*, que incluyó 1099 sujetos, y el PIPS, con 1310 pacientes. En el primero de ellos se verificó una disminución significativa del riesgo de SAT en los neonatos con 28 semanas o más de gestación, pero en la totalidad de la cohorte, con los niños nacidos antes de la semana 32 de gestación, no se observó beneficio. La ausencia de efectos favorables posiblemente sea secundaria al tamaño inadecuado de la muestra para detectar una reducción significativa del RR del 20%. En el PIPS se evaluaron neonatos con menos de 31 semanas de edad gestacional; el aporte de probióticos tampoco se asoció con efectos favorables en términos de la frecuencia de SAT.

En la presente revisión se realizaron análisis de sensibilidad luego de excluir los ECA con riesgo alto de sesgo, en los cuales la sobrestimación del efecto (en hasta un 30%) es común. La inclusión de una muestra amplia y la consideración exclusiva de la SAT (en los metanálisis anteriores también se analizó la frecuencia de enterocolitis necrotizante [EN]) fueron dos ventajas importantes del presente estudio. En cambio, el hecho de que en la mayoría de los ensayos la SAT fuera un criterio secundario de valoración fue una limitación importante de la revisión. Tampoco se dispuso de información suficiente acerca de la dosis y la duración de la intervención. Sin duda, estos aspectos deberán ser tenidos en cuenta en las investigaciones futuras, para conocer con preci-

sión no sólo el significado estadístico, sino también la relevancia clínica de los beneficios observados en esta ocasión.

Conclusión

En conjunto, los resultados avalan la eficacia de los probióticos para prevenir la SAT y deberían ser tenidos en cuenta por los responsables de la implementación de las políticas en salud, los profesionales y los padres. Además, los investigadores señalan que, en diversos estudios previos, el aporte de probióticos redujo el riesgo de EN en los neonatos pretérmino. En opinión de los expertos, la información a favor de este tipo de intervención, para disminuir el riesgo de dos de las complicaciones más graves que pueden aparecer en los neonatos pretérmino, merece máxima atención.

Importancia de los Suplementos Probióticos en la Nutrición Enteral de Neonatos Prematuros

Título: Benefits of Probiotics on Enteral Nutrition in Preterm Neonates: A Systematic Review

Autores: Athalye-Jape G, Deshpande G, Rao S, Patole S

Institución: King Edward Memorial Hospital, Pune, India

Fuente: American Journal of Clinical Nutrition 100(6):1508-1519, Dic 2014

Traducción textual: Revisión Sistemática de los Beneficios de los Suplementos Probióticos en la Nutrición Enteral de Neonatos Prematuros

Introducción

En los neonatos prematuros o de muy bajo peso al nacer (menos de 1000 g) debido a condiciones extrauterinas que limitan su crecimiento, la administración de suplementos probióticos es clave en la prevención de cuadros clínicos diversos como la enterocolitis necrotizante (EN). En dicho contexto, el déficit nutricional del neonato (proteínas y calorías totales) se correlaciona con la aparición de trastornos metabólicos, la discapacidad provocada por inmadurez neurológica y el crecimiento reducido (niños de baja estatura). En este sentido, resulta fundamental una nutrición adecuada que logre contrarrestar la inmadurez en el desarrollo del neonato, asociada con la menor edad gestacional y el bajo peso. De esta manera, se ha observado que los alimentos probióticos, que estimulan la función intestinal, disminuyen la propensión a presentar EN y la tasa de mortalidad de neonatos prematuros.

El objetivo del presente trabajo fue determinar la eficacia de los diferentes suplementos probióticos en

Los suplementos probióticos promueven el aumento de la velocidad de crecimiento y del peso y reducen la intolerancia alimentaria, el tiempo para establecer una alimentación enteral exclusiva y el período de hospitalización.

reducir el tiempo para establecer una alimentación enteral exclusiva (TFEF, por su sigla en inglés) y normalizar el peso y el crecimiento de neonatos prematuros, así como su incidencia en la tolerancia alimentaria y en el período de interacción.

Métodos

Se procedió al análisis de 25 ensayos clínicos controlados aleatorizados, que comprendieron una población de estudio de 5895 neonatos prematuros (edad gestacional < 37 semanas) o de bajo peso al nacer (< 2.5 kg), los cuales habían recibido suplementos probióticos por alimentación enteral en los primeros 10 días de vida, nutrición que se mantuvo por un período igual o superior a una semana (grupo experimental). El grupo control correspondiente recibió leche materna, de fórmula o ambas, sin la adición de los suplementos probióticos, mientras que el grupo experimental fue dividido en los siguientes subgrupos: los que recibían suplementos probióticos de *Bifidobacterium* u otras cepas, que consistían en una combinación cepas o en sólo una, o que eran administrados en un período temprano (no mayor de 72 horas) o tardío (mayor de las 72 horas de vida del neonato). Asimismo, en ambos grupos se evaluaron el TFEF, el tiempo necesario para la normalización del peso, la intolerancia

alimentaria y las medidas antropométricas.

En el metanálisis se aplicó el modelo de efectos aleatorios y se estimó la heterogeneidad estadística mediante el índice I^2 . Los valores expresados se refirieron a diferencias de medias y el intervalo de confianza (IC) fue del 95%.

Resultados

Mediante las evaluaciones de los ensayos clínicos ($n = 19$), se pudo establecer que la administración de suplementos probióticos lograba reducir el TFEF, en comparación con el grupo control (IC 95%: -1.54 días [-2.75 a -0.32]; $p = 0.01$), con una heterogeneidad estadística significativa: $I^2 = 93\%$. Dicha reducción se observó si la nutrición con probióticos se iniciaba dentro de las 72 horas de vida del neonato o en un período posterior, respecto de los individuos de control. No obstante, el tiempo necesario para alcanzar la nutrición enteral exclusiva fue menor si la administración del suplemento comenzaba luego de las 72 horas de vida del neonato (se lograba disminuir el TFEF en 3.43 días respecto de la alimentación temprana, que reducía el tiempo en 1.16 días). Asimismo, la disminución del TFEF fue similar si se utilizaban suplementos con diversidad de cepas probióticas o con sólo una cepa (reducción de 1.74 días y 1.34 días, respectivamente) o si éstos contenían

bifidobacterias o no (reducción de 1.71 días y 1.61 días, en igual orden).

Con respecto a las mejoras en el estado de salud de los neonatos, se observó que la nutrición con suplementos probióticos lograba aumentar la velocidad de crecimiento, el peso y la tolerancia alimentaria, y disminuir la duración de la hiperbilirrubinemia indirecta y del período de internación, sin provocar efectos adversos.

Discusión

Las mejoras en el estado de salud del neonato que es alimentado con suplementos probióticos puede deberse a que éstos promueven la motilidad intestinal. En este sentido, estudios previos realizados con neonatos, a los cuales se les administraron probióticos (cepas de *Lactobacillus reuteri*), demostraron que se lograba estimular los movimientos peristálticos debido al aumento en la actividad eléctrica en el tubo digestivo, lo que permitía reducir el tiempo requerido para el vaciamiento gástrico, condiciones que redundan en la maduración del tracto gastrointestinal. En particular, se ha postulado que las bacterias pertenecientes a las cepas probióticas utilizadas liberarían diferentes compuestos químicos o productos de la fermentación, los cuales activarían la neurosecreción de factores intestinales y moléculas antiinflamatorias. En este senti-

do, en la fermentación de la fibra dietaria se generan ácidos grasos de cadena corta, los que contribuyen al equilibrio funcional del tracto gastrointestinal mediante la estimulación de los mecanismos antes mencionados, para lo cual es necesario activar las respuestas neurales, musculares y humorales. Asimismo, se ha demostrado que el butirato (un ácido graso de cadena corta) es esencial en el control del transporte transepitelial de líquidos, ya que presenta una acción antiinflamatoria y protectora de la integridad epitelial, disminuye la oxidación en la mucosa intestinal y participa en la regulación de la sensibilidad visceral y la motilidad intestinal. Por otra parte, el consumo de probióticos promueve la irrigación sanguínea mesentérica necesaria para la digestión de alimentos.

Los resultados obtenidos en el presente trabajo no demuestran diferencias en la disminución del TFEF respecto de si el suplemento probiótico consiste en una sola cepa de bacteria o una multiplicidad de éstas. Dichos resultados no se encuentran en concordancia con estudios previos efectuados en pacientes adultos que establecen que un probiótico que cuenta de una combinación de cepas tiene mayor eficacia para mejorar el estado de salud de pacientes que presentan síndrome de intestino irritable, enfermedad inflamatoria intestinal,

infecciones por *Helicobacter pylori* y del tracto respiratorio, enfermedad atópica o diarrea. Asimismo, el suplemento probiótico combinado en comparación con el que consiste en una sola cepa, participa en la regulación de la función inmunológica e intestinal y el equilibrio de la microbiota. Por otra parte, estudios previos establecieron que el inicio de la nutrición con suplementos probióticos debía realizarse en los primeros días de vida del neonato, ya que esto promueve el rápido establecimiento de la microbiota necesaria para la función intestinal. No obstante, en el presente análisis la mayor disminución en el TFEF se logró al iniciar la administración de probióticos en el período posterior a las 72 horas de vida del neonato. Es importante destacar que el presente metanálisis tuvo una heterogeneidad estadística significativa, por lo cual los resultados obtenidos pueden ser utilizados como nuevas hipótesis a ser evaluadas en estudios adicionales.

Conclusión

Los suplementos probióticos promueven el aumento de la velocidad de crecimiento y del peso y disminuyen el TFEF en neonatos prematuros. La importancia del tipo de probiótico (características de la cepa o combinación de cepas) y del período en el cual debe administrarse debe ser contrastada en estudios adicionales.

Probióticos para Evitar la Enterocolitis Necrotizante

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

Autores: Deshpande G, Rao S, Patole S, Bulsara M

Institución: King Edward Memorial Hospital for Womens, Perth, Australia

Fuente: Pediatrics 125(5):921-930, May 2010

Traducción textual: Metanálisis Actualizado sobre Probióticos para Evitar la Enterocolitis Necrotizante en Neonatos Pretérmino

Introducción

En niños nacidos pretérmino, especialmente antes de las 28 semanas de gestación, el riesgo de morbi-mortalidad es mayor y se relaciona, en parte, con complicaciones como la enterocolitis necrotizante, la sepsis de aparición tardía y las dificultades en la alimentación, debido a la inmadurez de la función intestinal. Es posible que los probióticos puedan evitar la enterocolitis, puesto que favorecen la colonización del intestino por parte de microorganismos beneficiosos, lo que evita la aparición de gérmenes patógenos, mejora la madurez y la función intestinal y modula el sistema inmunitario en beneficio del hospedero. En varios ensayos clínicos se evaluó la eficacia y la seguridad de los suplementos con probióticos en nacidos pretérmino con muy bajo peso.

En una revisión sistemática con metanálisis de siete ensayos clínicos aleatorizados (en la que se incluyeron en total 1393 neonatos nacidos con menos de 33 semanas de gestación), el riesgo de mortalidad y de enterocolitis necrotizante

Los suplementos con probióticos tienen un efecto beneficioso sobre el riesgo de enterocolitis necrotizante y de mortalidad en nacidos pretérmino con muy bajo peso, si bien no modifican la frecuencia de sepsis de aparición tardía.

se redujo un 53% y un 64%, respectivamente, en los niños tratados en comparación con los controles. También se detectó que la intervención se asociaba con menor tiempo necesario para el inicio de la lactancia (tres días menos en promedio); los resultados fueron replicados en investigaciones posteriores. No hay información específica en los nacidos con menos de 1000 gramos, pero en aquellos con peso mayor los probióticos parecen ser eficaces y representan una intervención poco costosa y simple. El objetivo de la presente revisión sistemática fue actualizar la información disponible sobre este fenómeno.

Métodos y resultados

Se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados llevados a cabo con neonatos nacidos pretérmino con muy bajo peso (menos de 34 semanas y menos de 1500 g), en los que se hubieran informado los resultados sobre enterocolitis necrotizante de grado ≥ 2 y se hubieran administrado probióticos por vía enteral desde los primeros 10 días de vida, durante al menos siete días. Se evaluó la eficacia de esta intervención sobre la prevención de la enterocolitis, la seguridad en cuanto a la positividad de los hemocultivos (relacionada con los microorganismos incluidos en el probiótico) y los efectos adversos que hubieran aparecido, y se consideró, además,

el tiempo transcurrido hasta que el neonato pudiera recibir 120 a 150 ml/kg de alimentación enteral y la duración de la internación. Se llevó a cabo un análisis secuencial de estudios para establecer si la fuerza de las pruebas era adecuada en el metanálisis acumulativo, y si los resultados eran concluyentes. Se identificaron 38 artículos potencialmente importantes mediante la búsqueda bibliográfica, y un estudio adicional hallado en las listas de referencias; asimismo, se incluyeron en esta actualización cuatro ensayos clínicos nuevos. Una investigación que incluía 20 individuos fue excluida por la falta de información necesaria. Finalmente, se analizaron 11 ensayos (cuatro nuevos y siete de un informe previo), que incluían datos sobre 2176 neonatos. Se observó mayor proporción de neonatos tomados como controles con enterocolitis necrotizante en comparación con el grupo expuesto a probióticos (6.56% contra 2.37%, respectivamente, con riesgo relativo [RR] de 0.35, intervalo de confianza [IC] del 95%: 0.23 a 0.55, $p < 0.00001$), sin heterogeneidad significativa entre los estudios. En cuatro de las investigaciones se informó que el riesgo de enterocolitis necrotizante era mayor en los neonatos tomados como controles, y el número necesario a tratar fue de 25 (IC 95%: 17 a 34). Se llevó a

cabo otro metanálisis de diez estudios (2138 neonatos) y se observó que no había diferencia significativa en el riesgo de sepsis según la exposición o no a probióticos (RR: 0.98; IC 95%: 0.81 a 1.18; $p = 0.80$), pero la heterogeneidad entre las publicaciones fue significativa ($p = 0.03$). En un estudio, el riesgo fue mayor en quienes recibieron probióticos (aunque no fue significativo tras ajustar los resultados por edad gestacional y peso al nacer), mientras que en otro fue mayor en los controles. En el análisis combinado de nueve ensayos (2051 niños) se detectó que el riesgo de mortalidad por todas las causas era menor en los tratados con probióticos (RR: 0.42; IC 95%: 0.29 a 0.62; $p < 0.00001$), en comparación con los controles, sin heterogeneidad entre los estudios y con un número necesario a tratar de 20 (IC 95%: 14 a 34). No se hallaron diferencias significativas en el riesgo de mortalidad secundaria a enterocolitis necrotizante (RR: 0.30; IC 95%: 0.08 a 1.08) en el análisis de cinco estudios (1335 neonatos), sin heterogeneidad entre los grupos. En el metanálisis de cinco investigaciones que incluyeron 936 niños se detectó que el tiempo necesario hasta la alimentación enteral plena era menor en los expuestos a probióticos (media ponderada de la diferencia de 5.03 días; IC 95%: 4.44 a 5.62;

$p < 0.0001$), aunque se observó heterogeneidad significativa entre los estudios ($p < 0.0001$). En el análisis de sensibilidad del riesgo de enterocolitis necrotizante y de mortalidad los resultados fueron similares; se consideró que la calidad de los estudios era buena y el riesgo de sesgo, bajo. Los resultados implican que habría un 30% menor incidencia de enterocolitis necrotizante, incluso cuando se consideraron criterios de significación más estrictos.

Discusión y conclusiones

Los resultados de la presente actualización confirman los hallazgos previos de que los probióticos se asocian con menor mortalidad y menor riesgo de enterocolitis necrotizante, si bien no reducirían la frecuencia de sepsis de aparición tardía. La incidencia de enterocolitis no se ha reducido considerablemente en los últimos años a pesar de los avances importantes en el tratamiento intensivo en neonatología, y representa una causa importante de morbilidad (como indicación de cirugía y por el síndrome de intestino corto, el riesgo de sepsis recidivante y la dependencia de la nutrición parenteral total) y mortalidad (de hasta el 20% al 25%). La cirugía por esta causa se asocia con prolongación (mayor de seis meses) de la internación y riesgo de retraso en el neurodesarrollo

a largo plazo (*odds ratio* de 1.82; IC 95%: 1.46 a 2.27, cuando hay enterocolitis grado ≥ 2 , en comparación con la ausencia del cuadro, y *odds ratio* de 1.99, IC 95%: 1.26 a 3.14, en comparación con los episodios pasibles de tratamiento farmacológico). El impacto económico de esta enfermedad también es importante. No se conoce aún en profundidad sobre qué tipo de microorganismos actúan los probióticos, y si los primeros tienen un papel en la duración de la internación de los neonatos nacidos pretérmino. Es posible que la administración de estos compuestos se asocie con riesgo de translocación a la circulación, especialmente en individuos críticamente enfermos o con bajo peso extremo, pero no se identificaron casos de sepsis relacionada con los probióticos. Los autores concluyen que los resultados confirman que los suplementos con probióticos tienen un efecto beneficioso sobre el riesgo de enterocolitis necrotizante y de mortalidad en niños nacidos pretérmino con muy bajo peso, si bien no modifican la frecuencia de sepsis de aparición tardía. Su uso no se asoció con mayor riesgo de complicaciones, pero aún no hay información suficiente sobre los neonatos nacidos tras menos de 28 semanas de gestación o los efectos sobre el neurodesarrollo a largo plazo.

Eficacia de los Probióticos en la Prevención de la Enterocolitis Necrotizante del Prematuro

Título: Probióticos y Enterocolitis Necrotizante del Prematuro; *to NEC or not to NEC?*, ésta es la Pregunta

Autores: González de Dios J, González Muñoz M

Institución: Hospital General Universitario de Alicante, Alicante, España

Fuente: Nutrición Hospitalaria 28(6): 2115-2123, Nov 2013

Traducción textual: Probióticos y Enterocolitis Necrotizante del Prematuro; *to NEC or not to NEC?*, ésta es la Pregunta

Introducción

La microbiota intestinal, es decir el conjunto de gérmenes patógenos que colonizan de manera estable la mucosa del intestino, cumple un papel importante en la salud, ya que confiere protección contra la colonización por gérmenes patógenos, regula el tránsito intestinal, interviene en la conjugación de los ácidos biliares, promueve la circulación enterohepática, induce la fermentación de los carbohidratos no digeridos, sintetiza vitaminas y factores de crecimiento y contribuye a la maduración del sistema inmunitario.

La modulación de la microbiota intestinal mediante alimentos funcionales ha recibido mucha atención en los últimos años; los probióticos (microorganismos vivos que cuando se los administra en cantidades adecuadas se asocian con efectos beneficiosos sobre la salud y el bienestar de las personas), los prebióticos (carbohidratos no digeribles cuya ingesta se asocia con el crecimiento de microorganismos favorables) y los simbióticos (asociación de probióticos y prebióticos) son integrantes de los alimentos funcionales.

Los resultados de ocho revisiones sistemáticas de la literatura confirman que la administración de probióticos por vía oral reduce el riesgo de enterocolitis necrotizante del prematuro y la mortalidad. No obstante, los efectos beneficiosos son específicos de la cepa y se requieren estudios adicionales para determinar el esquema óptimo de esta intervención.

Las principales especies de probióticos en los alimentos son bacterias productoras de ácido láctico, pertenecientes a los géneros *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, como también microorganismos no bacterianos (*Saccharomyces boulardii* y *Streptococcus thermophilus*, entre otros). Estos agentes podrían asociarse con efectos favorables, inmunológicos y no inmunológicos, al interactuar con la microbiota del intestino y el hospedero; los efectos son específicos de cepa. Actualmente, la comercialización de los probióticos se basa en la fortificación de los alimentos, en el contexto del Marco de la Normativa Europea para alimentos funcionales.

Los probióticos han sido utilizados en numerosas enfermedades pediátricas, especialmente en los trastornos gastrointestinales. La mayor eficacia se informó en las diarreas infecciosas, especialmente en aquellas asociadas con rotavirus. Los probióticos más beneficiosos parecen ser *Lactobacillus rhamnosus GG*, *Lactobacillus reuteri* y *Saccharomyces boulardii*.

La enterocolitis necrotizante (EN) es la urgencia abdominal adquirida más frecuente en el recién nacido; se asocia con elevada morbilidad y mortalidad. La utilidad de los probióticos en la EN del prematuro

todavía no se ha establecido. En este contexto, la introducción de probióticos en el prematuro debe realizarse de manera muy cautelosa, hasta tanto se disponga de mayor información acerca de la seguridad, la calidad, la dosis y la duración óptimas del tratamiento, en comparación con la lactancia materna exclusiva. Asimismo, los efectos a largo plazo todavía no se conocen con precisión.

En el presente artículo, los autores tuvieron por objetivo analizar los niveles de evidencia y los grados de recomendación para la utilización de los probióticos en la EN del prematuro y, específicamente, establecer recomendaciones puntuales para la práctica diaria y en el ámbito de la investigación. Para ello se aplicó la sistemática de la medicina basada en la evidencia, es decir el paradigma científico que resuelve, de la mejor manera posible, la ecuación entre lo deseable, lo posible y lo apropiado.

Materiales y métodos

El esquema de trabajo se basó en los cinco pasos característicos de la medicina basada en la evidencia (MBE) o en pruebas científicas: pregunta, búsqueda, valoración, aplicabilidad y adecuación.

Para la revisión se consideraron los pacientes prematuros, de menos de

1500 g o de menos de 32 semanas de gestación; en este grupo se consideraron, además, dos subgrupos: los de menos de 1500 g y los de menos de 1000 g. La exposición o intervención a evaluar fue la administración de probióticos, considerando tres aspectos fundamentales: tipo, dosis y momento del tratamiento. Los criterios principales de valoración fueron la mortalidad o la EN grave, en el contexto del sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE). La sepsis y la tolerancia digestiva fueron otros criterios de valoración. Las variables pudieron ser consideradas en el corto plazo (mortalidad por cualquier causa y mortalidad por EN, tolerancia digestiva y sepsis) y en el largo plazo (anormalidades inmunológicas o del desarrollo neurológico). La valoración también pudo ser en el corto plazo (durante la internación en unidades de cuidados intensivos neonatales [UCIN]), y en el mediano o largo plazo. Al considerar estos componentes, el principal objetivo del estudio fue conocer la eficacia y seguridad de los probióticos en los prematuros con riesgo de EN, en términos de la morbilidad y la mortalidad.

Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura en *TRIPdatabase*, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, *National Guideline Clearinghouse*, *GuíaSalud*, *INHATA*, *PubMed*, *SciELO*, *Índice Médico Español*, *Índice Bibliográfico Español en Ciencias de la Salud* y *MEDES*. Se identificaron los artículos publicados en cualquier idioma, hasta enero de 2013; sin embargo, las publicaciones de los últimos cinco años recibieron atención especial. Se tuvieron en cuenta las características principales de los estudios (población, intervención, comparación, variables de interés y resultados principales), la validez científica y la relevancia clínica. Para ello se aplicaron cinco tipos de recursos: los fundamentos metodológicos del Grupo de Trabajo

de Pediatría Basada en la Evidencia (GT-PBE) de la Asociación Española de Pediatría, las plantillas de lectura crítica del *Critical Appraisal Skills Programme* en Español (CASPe), las listas de comprobación de EQUATOR, CONSORT, PRISMA y STROBE (según el tipo de estudio), las herramientas de valoración del *Generic Appraisal Tool for Epidemiology* (GATE) y el sistema GRADE. De esta forma fue posible la clasificación de los niveles de evidencia y los grados de recomendación. La relevancia clínica de las observaciones se vincula con el equilibrio entre los beneficios, los riesgos y los costos. Finalmente, la evidencia científica se adecuó a la práctica clínica.

Resultados

Se identificaron dos grupos principales que investigaron la utilidad de los probióticos: el grupo de Perth (Australia), el cual realizó una revisión sistemática publicada en *The Lancet* en 2007 y una actualización, de 2010, publicada en *Pediatrics*, y el grupo de Riyadh (Arabia Saudí), con una revisión sistemática publicada en 2008 en *Cochrane Collaboration*, con actualización en 2011.

Además de las cuatro revisiones sistemáticas y metanálisis se identificaron otras cuatro revisiones, publicadas entre 2007 y 2012. Por lo tanto, estas ocho revisiones sistemáticas con metanálisis aportan la mejor evidencia científica disponible en los últimos cinco años.

Las revisiones sistemáticas se llevaron a cabo en Australia, Arabia Saudí, Reino Unido y China; dos fueron internacionales. Se estudiaron prematuros, nacidos entre ≤ 32 -33 semanas y ≤ 36 semanas de gestación, con peso entre < 1500 g y < 2500 g. Se utilizaron diferentes tipos de probióticos (género, especie y cepa); los criterios de valoración clínica fueron la mortalidad y la incidencia de EN, especialmente EN grave.

En la mayoría de los casos, las bases bibliográficas revisadas fueron

Medline, Embase y *Cochrane Library* en ocasiones, la búsqueda se amplió a *CINHAL* y *Web of Science*. En las revisiones se consideraron los ensayos clínicos controlados (ECA), cuyo número se incrementó en la medida en que el año de publicación aumentó (en la primera revisión sistemática se consideraron cinco ECA, mientras que en la última se incluyeron 20 ECA).

En todas las revisiones sistemáticas, el aporte de probióticos se asoció con una reducción significativa de la mortalidad y de la incidencia de EN grave en los prematuros. En las revisiones en las cuales se analizó la mortalidad, el riesgo relativo (RR) estuvo entre 0.40 y 0.56, con intervalos de confianza del 95% (IC 95%) de 0.30 a 0.73 en la primera revisión, y entre 0.43 y 0.73 en la última.

En las revisiones sistemáticas con diversos probióticos, el RR de EN grave estuvo entre 0.32 y 0.36, con un IC 95% de 0.20 a 0.65 en la primera revisión, y de 0.24 a 0.46 en la última. En la revisión sistemática en la cual únicamente se analizó la eficacia de *Bifidobacterium animalis*, subespecie *lactis*, el RR fue de 0.53, con un IC 95% de 0.16 a 1.83.

No se observó heterogeneidad importante, a juzgar por los valores del estadístico I^2 ; el sesgo de publicación fue improbable. En la última revisión sistemática se confirmó la eficacia de distintos tipos de probióticos (*Bifidobacterium*, 8 ECA; *Lactobacillus*, 4 ECA; y su combinación, 6 ECA); los resultados fueron coincidentes, en términos de la disminución del riesgo de EN grave y de la mortalidad.

Discusión

Todas las revisiones sistemáticas siguieron las pautas PRISMA y las recomendaciones metodológicas de la *Cochrane Collaboration*. Sin embargo, se identificaron dos grupos de opiniones, en relación con la recomendación de indicar probióticos para reducir la morbilidad y la mortalidad asociadas con

la EN: dos grupos avalan su uso, mientras que el resto de los investigadores no apoyan la utilización sistemática de probióticos para la prevención de la EN, al menos con base en la información disponible hasta ahora.

Las revisiones sistemáticas analizadas, las cuales resumen las mejores pruebas científicas para responder el interrogante planteado, sugieren que los probióticos disminuyen la frecuencia de EN grave y el riesgo de mortalidad, en los prematuros de menos de 1500 g y de menos de 2500 g. Los resultados fueron estadísticamente significativos y clínicamente relevantes: la mortalidad se redujo a casi la mitad, en tanto que la incidencia de EN grave disminuyó en alrededor de dos tercios. Por lo tanto, los autores consideran fuertemente contemplar el aporte de probióticos en los prematuros internados en UCIN.

Las revisiones sistemáticas fueron de buena calidad y de diseño riguroso; no se comprobaron indicios de heterogeneidad, sesgo de publicación ni conflicto de intereses. Aunque la preocupación relacionada con el posible riesgo de infecciones, en asociación con el uso

de probióticos, siempre debe ser tenida en cuenta, la información disponible al respecto no sugiere problemas de seguridad ni efectos adversos a largo plazo.

Entre las limitaciones de las revisiones sistemáticas, cabe mencionar que el tratamiento con probióticos no fue una intervención homogénea y se sabe que el efecto depende del género, la especie y la cepa. En este contexto, es probable que los metanálisis sobrestimen el efecto de cada cepa de probiótico en particular. Cabe destacar, también, que no se dispuso de información relacionada con la alimentación del recién nacido; la leche materna, pero no la leche humana donada ni la mayoría de las fórmulas, tiene probióticos, de modo que este parámetro podría inducir resultados confusos. En opinión de los autores, los hallazgos referidos en la presente ocasión deberán ser confirmados en un ECA de buen diseño, en el cual se tengan en cuenta todos los factores de confusión mencionados; específicamente se deberán establecer pautas en relación con el tipo de probiótico, la dosis, el intervalo entre las dosis y la duración del tratamiento.

A pesar de todos estos aspectos,

los expertos establecen pautas aplicables a la práctica clínica. Proponen que el uso de probióticos debería considerarse en los prematuros de no más de 32 semanas de gestación o de menos de 1500 g. Sobre la base de la información disponible, posiblemente la combinación de *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* sea la más eficaz; la dosis adecuada sería de 3×10^9 unidades formadoras de colonias (UFC) por día, preferentemente en una única dosis. En los prematuros de menos de 1000 g sería apropiado comenzar el tratamiento con 1.5×10^8 UFC/día. El tratamiento debería iniciarse cuando comienza la alimentación enteral, preferiblemente en los primeros siete días de vida, y continuar hasta las 35 semanas de edad posconcepcional o hasta el alta. Los probióticos no deberían administrarse en pacientes con enfermedades agudas (sepsis), EN o asfisia perinatal. Se requieren más estudios controlados de buen diseño para determinar la dosis óptima, el preparado más eficaz y el efecto en los prematuros de muy bajo peso (< 1000 g); también son necesarias investigaciones que permitan conocer con exactitud la rentabilidad de esta intervención.

Administración de Probióticos en Pediatría

Título: Probiotics Tailored to the Infant: A Window of Opportunity

Autores: Chassard C, de Wouters T, Lacroix C

Institución: Institute of Food, Nutrition and Health, Zurich, Suiza

Fuente: Current Opinion in Biotechnology 26:141-147, Abr 2014

Traducción textual: Probióticos Adaptados para Pediatría: Una Ventana de Oportunidades

Introducción

En el tracto gastrointestinal humano existe un denso ecosistema, que aporta una gran capacidad digestiva, metabolitos y vitaminas, así como protección contra patógenos; incluso se lo considera como un órgano humano vital o adicional. La simbiosis entre la microbiota y el cuerpo humano es esencial para la salud, y su desequilibrio predispone a diversas afecciones, como la enfermedad intestinal inflamatoria (EII). La microbiota intestinal se establece desde el nacimiento y se asume que el primer contacto bacteriano podría influir en la maduración intestinal, así como en la programación neurológica metabólica e inmunológica y, como consecuencia, en la salud a corto y largo plazo.

La microbiota presente en los niños es en parte heredada de la madre y del ambiente durante los primeros dos años de vida. Se describió recientemente que la leche materna contiene microbios provenientes del intestino de la madre y que se transmiten así a los bebés. Una hipótesis sugiere que se produce una translocación bacteriana y que, a través de la circulación, los microorganismos llegarían a la leche. En este sentido, se planteó la posibilidad de utilizar ciertas bacterias para las leches de fórmula, con

La microbiota intestinal es un ecosistema muy diverso, que se establece durante los primeros años de la vida. Su modulación con el agregado de probióticos podría tener impacto en la salud a corto y largo plazo.

el fin de elaborar un tratamiento probiótico ajustado a los lactantes. Esta revisión tuvo como objetivo analizar la información acerca de la colonización intestinal en los niños, el potencial papel de los probióticos tradicionales y la influencia en la salud del hospedero a largo plazo.

La microbiota entérica como órgano complejo y adaptativo

El tracto gastrointestinal está colonizado por una microbiota diversa, que se compone principalmente de bacterias, con un número estimado de 10^{14} , lo que correspondería a uno de los ecosistemas más densamente poblados, con 1800 géneros y 35 000 filotipos diferentes. Más del 99% de los microbios son anaerobios obligados de las familias de los clostridios y los bacteroides. La microbiota gastrointestinal participa de la regulación de diversas vías fisiológicas, conectando el tracto gastrointestinal, el hígado, el sistema inmunitario, el tejido adiposo, el músculo y el cerebro.

Establecimiento de la microbiota gastrointestinal en los niños

En el feto, el tubo gastrointestinal es estéril y la colonización se inicia en el momento del nacimiento, con un establecimiento definitivo de la microbiota aproximadamente a los 2 a 3 años de edad. Las especies iniciales son estafilococos, enterococos, estreptococos y enterobacterias. Posteriormente surgen los anaerobios como bifidobac-

terias, bacteroides y *Clostridium* spp. Recientemente se planteó que estos anaerobios podrían estar presentes incluso desde la primera semana de vida.

Factores que influyen en la microbiota en los lactantes

El tipo de nacimiento (parto vaginal) y de alimentación inicial (lactancia materna exclusiva) se correlacionaron con la colonización intestinal, con efectos beneficiosos como la protección contra infecciones y reducción de la morbilidad y la mortalidad. Algunos autores plantean un contacto del intestino fetal con los gérmenes incluso intraútero. Otros factores considerados en la colonización intestinal son la localización geográfica, el entorno familiar y las condiciones sanitarias, así como los eventuales tratamientos farmacológicos maternos.

La leche materna es un nutriente que fue desarrollándose y adaptándose durante millones de años, y está preparada, por una parte, para brindarle al recién nacido todos los sustratos necesarios para su maduración en cada momento del desarrollo, y por otro, colabora en mantener una microbiota intestinal adecuada, por lo que, según los autores, ninguna leche de fórmula podría reemplazarla. En la leche materna se detectaron bacterias, incluidas las anaerobias, pero se desconocen los mecanismos de llegada de dichos gérmenes. Puede existir una colonización de la piel materna directa o una migra-

ción enteromamaria. En estudios de cultivos, un grupo de autores detectó las mismas bacterias en heces de la madre y del bebé, así como en la leche materna.

Establecimiento de un equilibrio trófico en el intestino

Las principales fuentes de carbohidratos para la microbiota son los oligosacáridos de la leche materna, los prebióticos de la leche de fórmula, los glucanos endógenos, los monosacáridos no digeridos y la lactosa. Las bifidobacterias y los lactobacilos degradan a los oligosacáridos, y luego los azúcares simples son metabolizados por estreptococos, estafilococos, enterococos y enterobacterias. El lactato producido debe ser degradado a propionato o butirato, ya que su acumulación puede ser deletérea, y la evaluación de los niveles de lactato fecal podría ser indicativa de una disbiosis.

Administración de probióticos ajustados al desarrollo infantil y salud a largo plazo

La manipulación de la microbiota intestinal durante los primeros años podría tener efectos en la salud a largo plazo, según los autores. Por ello, se planteó la administración de diferentes probióticos, los más evaluados de los cuales fueron los lactobacilos y las bifidobacterias. Si bien existe información acerca de su uso en los adultos con diarrea, en los niños la información es escasa. Los autores sugieren seleccionar las cepas de lactobacilos y bifidobacterias de la leche materna y administrarlas con las leches de fórmula, pero otras bacterias como *Veillonella* (no fermentadora y que utiliza lactato) podrían utilizarse de manera concomitante. De igual

forma, plantean preguntas aún sin respuesta, como si existe un grupo de bacterias comunes a todos los niños o si cada individuo selecciona genéticamente su microbiota, o cuál es el momento óptimo para iniciar estos probióticos.

Probióticos para la prevención de infecciones en los niños

El agregado de probióticos a la leche de fórmula es una estrategia útil para reducir las diarreas en los niños, y este hecho se fundamentó en que la alimentación materna fue considerada siempre como la mejor estrategia de alimentación para reducir las gastroenteritis. La elevada prevalencia de enfermedades infecciosas en los países en desarrollo hace a estas cohortes un nicho especial para el tratamiento con probióticos. Tanto *Lactobacillus rhamnosus* como *L. reuteri* han sido evaluados. El desarrollo de mezclas de probióticos de leche materna podría prevenir diarreas y mejorar la salud a largo plazo. Los autores plantean igualmente que deberían dilucidarse los mecanismos de acción de los probióticos más cabalmente antes de diseñar los estudios clínicos.

Probióticos en el prematuro: tratamientos y prevención de las complicaciones

La colonización intestinal en los prematuros es diferente del nacido a término. Se caracteriza por la presencia de proteobacterias y enterobacterias patógenas, como *Serratia* y *Klebsiella*, mientras que la colonización por bifidobacterias y bacteroides se encuentra retrasada. Una gran parte de los prematuros presentan muy bajo peso al nacer, por lo que permanecen hos-

pitalizados para evitar complicaciones, una de las más frecuentes de las cuales es la enterocolitis necrotizante (EN). Esta enfermedad tiene una elevada tasa de mortalidad, de entre el 10% y el 50%. La etiología de dicha entidad es desconocida, pero se asume que la colonización bacteriana cumple un papel clave. Dado que en los prematuros no existen las bifidobacterias de la microbiota normal del neonato a término, se planteó la posibilidad de administrarlas para evitar la colonización por otras bacterias patógenas. Los lactobacilos podrían ser utilizados de la misma manera, y el aporte complementario con la leche materna es otra estrategia para prevenir las EN. Los estudios realizados hasta el momento en niños sanos demuestran que los probióticos son bien tolerados y que no poseen efectos adversos, pero en los prematuros aún no se puede afirmar lo mismo.

Conclusiones

Durante los primeros años de vida, la microbiota intestinal de los niños se modifica rápidamente, y ello depende de diversos factores del hospedero, la madre, la alimentación y el ambiente, hasta que se alcanza una homeostasis, caracterizada por una gran biodiversidad, resiliencia y tolerancia por parte del hospedero. En este primer período de la vida, la modulación de la microbiota intestinal podría provocar efectos beneficiosos en la salud a largo plazo. Las bifidobacterias, los lactobacilos y algunas otras bacterias presentes en la leche materna podrían ser utilizados como una nueva generación de probióticos para ser administrados en las leches de fórmula.