

Clinical cases

Seguridad en el empleo de probióticos en la prevención de la enterocolitis necrotizante en prematuros

González Pacheco N, Vierge Hernán E, Cobo Elorriaga P

Servicio de Neonatología. Hospital Gregorio Marañón.

Caso clínico

Recién nacido pretérmino varón de 28 semanas y 5 días de edad gestacional y peso al nacimiento de 1.420 g. Embarazo controlado, gemelar bicorial biamniótico; primer gemelo. Maduración con corticoides 4 días antes del parto. Parto pretérmino por inicio de dinámica y bolsa rota de 5 días. Apgar 7/9, reanimación tipo III. pH cordón 7,25. Ingresado en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) desde el nacimiento por prematuridad y distrés respiratorio inmediato secundario a enfermedad de membrana hialina leve, motivo por el que precisa una dosis de surfactante. Antibioterapia empírica con ampicilina y gentamicina durante 5 días, suspendiéndose ante la negatividad de los cultivos al nacimiento. Inicia nutrición enteral trófica en el tercer día de vida con lactancia materna, precisando interrupciones puntuales de la alimentación por mala tolerancia, alcanzando finalmente la alimentación enteral exclusiva mixta a los 11 días de vida.

Actualmente con 14 días de vida (EG corregida: 30+5, Peso 1.530 g). Asistencia respiratoria con gafas nasales, FiO₂ 21%. En tratamiento con cafeína oral y vitamina D. En las últimas 24 horas inicio de pausas de apnea frecuentes. A la exploración física presenta mala coloración y distensión abdominal, con defensa y dolor generalizado a la palpación. Analítica: Hemoglobina 10 g/dL, Plaquetas 80.000/mcl, Leucocitos 10.600 con

65% de neutrófilos. PCR 1,6 mg/dL. Gasometría venosa: acidosis mixta con pH 7,21, pCO₂ 65 mmHg, Bicarbonato 16 mmol/L, EB -8 mmol/L y láctico de 2,5 mmol/L. Hemocultivo pendiente. Se realiza radiografía de abdomen AP y lateral con rayo horizontal, en la que se observa distensión de asas intestinales, con neumatosis intestinal, sin evidencia de aire ectópico.

1. ¿Cuál es su sospecha diagnóstica inicial?

- A) Alergia a proteínas de leche de vaca
- B) Enterocolitis Necrotizante grado IIIB
- C) Sepsis
- D) Neumonía
- E) Enterocolitis Necrotizante grado IIB

RESPUESTA CORRECTA: E

La Enterocolitis Necrotizante (ECN) es una de las emergencias gastrointestinales más comunes en el periodo neonatal y produce elevada morbilidad, especialmente en prematuros de muy bajo peso al nacimiento (<1.500 g). En su patogenia intervienen factores como la isquemia intestinal, el sobrecrecimiento bacteriano y la respuesta inflamatoria sistémica, dando lugar a la necrosis de la pared intestinal. En función de la clínica y los hallazgos radiológicos, se puede clasificar en tres estadios.

Tabla 1

Criterios de Bell, modificados por Walsh y Kleigman

Estadio NEC	Signos sistémicos	Signos intestinales	Signos radiológicos
IA SOSPECHA	Inestabilidad térmica, apnea, bradicardia, letargia	Residuo gástrico, distensión abdominal leve, vómitos, sangre oculta en heces	Normal o íleo leve
IB SOSPECHA	Ídem	Abundante sangre en heces	Normal o íleo leve
IIA CONFIRMADA (Leve)	Ídem	IB + ausencia de ruidos intestinales ± dolor abdominal	Dilatación, íleo, neumatosis intestinal
IIB CONFIRMADA (Moderada)	Ídem + acidosis metabólica y trombocitopenia	IIA + dolor abdominal definido ± celulitis abdominal	IIA + gas en vena porta ± ascitis
IIIA AVANZADA Intestino intacto (Grave)	Ídem + hipotensión, bradicardia, apnea, acidosis mixta, CID	IIB + signos de peritonitis generalizada. Abdomen muy doloroso y distendido	IIB + ascitis definida
IIIB INTESTINO PERFORADO	Ídem	Ídem	IIIA + neumoperitoneo

2. ¿Cuál sería su actitud inicial?

- A) No aumentar la nutrición enteral hasta comprobar mejoría de la exploración abdominal
- B) Interrumpir la nutrición enteral, colocar una sonda nasogástrica abierta e iniciar antibioterapia empírica de amplio espectro
- C) Iniciar tratamiento con probióticos
- D) Laparotomía con resección y anastomosis término-terminal o colo/enterostomía.
- E) Canalización de arteria umbilical para monitorización invasiva de la tensión arterial

RESPUESTA CORRECTA: B

Ante la sospecha de ECN se debe interrumpir la nutrición enteral, colocar una sonda nasogástrica abierta, extraer muestras para cultivo e iniciar antibioterapia empírica de amplio espectro (incluyendo cobertura a anaerobios si existe sospecha de perforación). Otras medidas básicas son la monitorización y soporte cardiovascular (líquidos y drogas vasoactivas; de elección dopamina a dosis bajas para mejorar el flujo mesentérico y renal), respiratorio, metabólico-renal (balance de líquidos, control de la acidosis metabólica y las alteraciones hidroelectrolíticas) y hematológico (hemoderivados). En caso de monitorización invasiva de la tensión arterial, evitar la canalización de la arteria umbilical por su proximidad a los vasos mesentéricos. El tratamiento quirúrgico se reserva para estadios avanzados de la enfermedad. La evidencia científica sobre el uso de probióticos en la ECN es para la prevención y no como tratamiento de la enfermedad establecida¹.

3. ¿Cuál de las siguientes medidas NO ha demostrado ningún papel en la prevención de la enterocolitis necrotizante?

- A) Maduración antenatal con corticoides
- B) Profilaxis y tratamiento precoz de la sepsis
- C) Alimentación con lactancia artificial
- D) Aumento lento de la nutrición enteral
- E) Suplementación de la alimentación enteral con probióticos

RESPUESTA CORRECTA: C

La maduración antenatal con corticoides, la profilaxis y tratamiento precoz de la sepsis, la alimentación con lactancia materna y el aumento lento de la nutrición enteral, han sido las medidas utilizadas clásicamente para la prevención de la ECN; sin embargo, y a pesar de los avances en las UCIN, la morbimortalidad de la ECN sigue siendo elevada. Meta-análisis de ensayos controlados y aleatorizados han demostrado que la suplementación con probióticos en prematuros de menos de 34 semanas de edad gestacional y menos de 1.500 g al naci-

miento, disminuye la incidencia de ECN establecida (estadios II-III de la clasificación de Bell) alrededor de un 30% (RR: 0,35; IC 95%: 0,23-0,55, $p < 0,00001$), con un NNT (número necesario a tratar para prevenir un caso) de 25 (IC 95% 17-34)². El mecanismo de acción de los probióticos para la prevención de la incidencia de ECN se basa en la promoción del establecimiento de la microbiota intestinal con efectos beneficiosos, la prevención de la colonización por microorganismos patógenos, la estimulación de la maduración de la función de barrera de la mucosa intestinal y la modulación del sistema inmune¹. El Cochrane Neonatal Review Group (CNRG)³ ha concluido que, excepto en prematuros de extremado bajo peso para la edad gestacional (< 1.000 g), debido a la falta de datos específicos en este grupo de alto riesgo, la evidencia científica actual apoya un cambio en la práctica clínica mediante el uso sistemático de probióticos en prematuros.

4. Indique la respuesta correcta acerca del uso de probióticos en la prevención de la enterocolitis necrotizante

- A) Se debe comenzar su administración desde el primer día de vida
- B) Su uso está indicado en todos los recién nacidos prematuros
- C) Los probióticos que han demostrado mayor beneficio clínico son los de las especies *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*
- D) No se debe administrar suplemento de probióticos en pacientes con lactancia materna exclusiva
- E) La dosis adecuada de cada cepa está definida para recién nacidos pretérmino menores de 1.500 y de 1.000 g

RESPUESTA CORRECTA: C

Las especies de probióticos más utilizadas en recién nacido pretérmino son lactobacilos y bifidobacterias, dada su similitud con la microbiota intestinal en este grupo de edad. En un meta-análisis reciente², se incluyen diversas cepas de *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*, pero no se dispone de evidencia actual para recomendar una en concreto. La mayoría de los estudios que han demostrado mayor eficacia utilizan una combinación de varias cepas (Tabla 2). Hay que recordar que el efecto de cada probiótico es específico y no puede ser extrapolado. Otras cepas, como *Lactobacillus reuteri* también han demostrado eficacia en la prevención de ECN. La dosis óptima de cada cepa es esencial para conseguir un efecto beneficioso del probiótico. Basado en los datos del meta-análisis mencionado¹, una única dosis diaria de 3×10^9 ufc (dosis media) sería efectiva en neonatos con una edad gestacional inferior a 32 semanas. Aunque se ha demostrado eficacia y seguridad en algunos ensayos clínicos realizados en prematuros de extremado bajo

peso al nacimiento, la mayoría de los ensayos clínicos incluyen a pretérminos con una edad gestacional inferior a 37 semanas y menores de 2.500 gramos. Por tanto, los datos no son extrapolables a menores de 1.000 g. Algunos autores sugieren una dosis de $1,5 \times 10^9$ en este grupo de edad¹.

Todos los estudios recomiendan un inicio temprano de la suplementación con probióticos, para un establecimiento rápido de la microbiota intestinal. La mayoría de los ensayos clínicos comienzan la suplementación cuando el neonato inicia la nutrición enteral. La suplementación debe ser continuada hasta alcanzar una edad gestacional corregida de 36-37 semanas o hasta el alta, ya que la relación entre la incidencia de ECN y edad gestacional es inversa.

Los probióticos han demostrado su seguridad en numerosos estudios. En los meta-análisis de CNRG y Deshpande et al.^{2,3} no se ha documentado ningún efecto adverso. Sin embargo, el riesgo de traslocación bacteriana y sepsis es alto en pacientes críticos y en recién nacidos extremadamente prematuros, en los que la integridad del intestino pueda estar comprometida. No existe suficiente evidencia, pero basado en estudios realizados en adultos, parece recomendable suspender o no iniciar la suplementación con probióticos en pacientes con una enfermedad aguda (sepsis, asfixia o enterocolitis necrotizante). La suplementación con probióticos no es exclusiva de neonatos alimentados con fórmula artificial. La asociación a lactancia materna, factor protector de ECN, optimizaría los

beneficios de los probióticos. Sin embargo, la evaluación de la eficacia de los probióticos en presencia de distintos tipos de leche es difícil². En conclusión, el uso de probióticos en pretérminos ha demostrado eficacia y seguridad, pero se precisan más datos en cuanto a la especie, cepa y dosis óptima, especialmente en recién nacidos con un peso inferior a 1.000 g, para poder establecer recomendaciones universales.

5. El uso de probióticos en recién nacidos prematuros, ¿ha demostrado algún otro efecto beneficioso?

- A) Disminución de la incidencia de osteopenia de la prematuridad
- B) Disminución de la mortalidad global y el tiempo hasta alcanzar la nutrición enteral exclusiva
- C) Disminución de la incidencia de sepsis nosocomial
- D) Mejoría del crecimiento postnatal
- E) Mejoría en el neurodesarrollo a largo plazo

RESPUESTA CORRECTA: B

La suplementación con probióticos ha demostrado eficacia en disminución de mortalidad global. Sin embargo, no ha demostrado eficacia en la disminución de la mortalidad por enterocolitis necrotizante ni en la prevención de la sepsis nosocomial^{2,3}. Otro efecto beneficioso de los probióticos es la mejoría en la tolerancia enteral, a través de la aceleración del vaciamiento gá-

Tabla 2
Protocolos de uso de probióticos en ensayos incluidos en meta-análisis Deshpande et al 2010²

Estudio	Probiótico	Dosis y duración
Kitajima 1997	<i>Bifidobacterium breve</i>	$0,5 \times 10^9$ ufc/día, desde primer día de nutrición enteral (NE) hasta 28 días
Dani 2002	<i>Lactobacillus rhamnosus GG</i>	6×10^9 ufc/día, desde primer día de NE hasta alta
Costalos 2003	<i>Saccharomyces boulardii</i>	10^9 ufc/12 h, desde primer día de NE hasta alta
Bin Nun 2005	<i>Bifidobacterium infantis</i> , <i>Streptococcus thermophilus</i> , <i>Bifidobacterium bifidus</i>	$0,35 \times 10^9$ ufc <i>B. infantis</i> , $0,35 \times 10^9$ ufc <i>S. thermophilus</i> y $0,35 \times 10^9$ ufc <i>B. bifidus</i> cada 24 h, desde primer día de NE hasta 36 semanas de edad gestacional corregida
Lin 2005	<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>B. infantis</i>	1004356 <i>L. acidophilus</i> y 1015697 <i>B. infantis</i> /12 h desde 7 días de vida (ddv) hasta alta
Manzoni 2006	<i>Lactobacillus casei</i>	6×10^9 ufc/día desde 3 ddv hasta alta
Mohan 2006	<i>Bifidobacterium lactis</i>	$1,6 \times 10^9$ ufc/día desde 1 ddv hasta 3 ddv; $4,8 \times 10^9$ ufc/día desde 4 ddv hasta 21 ddv
Stratiki 2007	<i>B. lactis</i>	Fórmula de prematuro: 1×10^7 ufc/g desde 2 ddv hasta 30 ddv
Lin 2008	<i>B. bifidus</i> , <i>L. acidophilus</i>	2×10^9 ufc/día 6 semanas
Samanta 2009	<i>B. bifidus</i> , <i>B. lactis</i> , <i>B. infantis</i> , <i>L. acidophilus</i>	$2,5 \times 10^9$ /día hasta alta
Rouge 2009	<i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Lactobacillus GG</i>	1×10^9 ufc/día hasta alta

trico y la mejoría de la función barrera intestinal. Los pacientes que reciben suplementos con probióticos tardan menos tiempo en alcanzar la nutrición enteral completa². Los probióticos no han demostrado diferencias en cuanto al crecimiento postnatal en recién nacidos pretérminos⁴. Los probióticos han demostrado su eficacia en disminuir la incidencia de ECN grave, que es un factor de riesgo de desarrollo de alteración del neurodesarrollo a largo plazo. Sin embargo, no se han encontrado diferencias a largo plazo en cuanto a crecimiento de perímetro craneal, parálisis cerebral y alteraciones del desarrollo intelectual ni psicomotor en pretérminos que recibieron probióticos, pero se precisan más estudios con mayor número de pacientes⁵.

Referencias

1. Deshpande GC, Rao SC, Keil AD, Patole SK. Evidence-based guidelines for use of probiotics in preterm neonates. *BMC Med* 2011; 9: 92.
2. Deshpande GC, Rao SC, Patole SK, Bulsara M. Updated meta-analysis of probiotics for preventing necrotizing enterocolitis in preterm neonates. *Pediatrics* 2010; 125(5): 921-930.
3. Alfaleh K, Anabrees J, Bassler D, Al-Kharfi T. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (3): CD005496.
4. Al-Hosni M, Duenas M, Hawk M, Stewart LA, Borghese RA, Cahoon M et al. Probiotics-supplemented feeding in extremely low-birth-weight infants. *J Perinatol* 2012; 32(4): 253-259.
5. Chou IC, Kuo HT, Chang JS, Wu SF, Chiu Hy, Su BH et al. Lack of effects of oral probiotics on growth and neurodevelopmental outcomes in preterm very low birth weight infants. *J Pediatr* 2010; 156(3): 393-396.