

Probióticos para la prevención de la enterocolitis necrosante en neonatos prematuros

Autores

Khalid AlFaleh, Jasim Anabrees, Dirk Bassler, Turki Al-Kharfi

Cómo citar la revisión: AlFaleh K, Anabrees J, Bassler D, Al-Kharfi T. Probióticos para la prevención de la enterocolitis necrosante en neonatos prematuros. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011 Issue 3. Art. No.: CD005496. DOI:

10.1002/14651858.CD005496

Versión reducida de la revisión. Puede consultar la versión completa en inglés

[PULSANDO AQUÍ](#)

Resumen

Antecedentes

La enterocolitis necrosante (ECN) y la sepsis nosocomial están asociadas con mayor morbilidad y mortalidad en los neonatos prematuros. Los probióticos enterales profilácticos (suplementos microbianos vivos) pueden reducir la ECN y la morbilidad asociada al evitar la migración bacteriana a través de la mucosa, excluir competitivamente a las bacterias patógenas y mejorar las respuestas inmunitarias del huésped.

Objetivos

Comparar la eficacia y la seguridad de la administración de probióticos enterales profilácticos versus placebo o ningún tratamiento en la prevención de la ECN grave o la sepsis en los neonatos prematuros.

Estrategia de búsqueda

Para esta actualización, se hicieron búsquedas en MEDLINE (1966 hasta octubre 2010), EMBASE (1980 hasta octubre 2010), en el Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (Cochrane Central Register of Controlled Trials) (CENTRAL, *The Cochrane Library*, número 2, 2010), y en resúmenes de congresos anuales de la Society for Pediatric Research (1995 - 2010).

Criterios de selección

Sólo se consideraron los ensayos controlados aleatorios o cuasialeatorios que reclutaron neonatos prematuros con < 37 semanas de edad gestacional o < 2500 g de peso al nacer. Los ensayos se incluyeron sí en ellos se administró por vía enteral cualquier suplemento microbiano vivo (probióticos) y se midió al menos un resultado clínico preespecífico.

Obtención y análisis de los datos

Se utilizaron los métodos estandarizados de la Colaboración Cochrane y del Grupo Cochrane de Neonatología para evaluar la calidad metodológica de los ensayos, la recopilación y el análisis de datos.

Resultados principales

Se incluyeron 16 ensayos elegibles con 2842 lactantes. Los ensayos incluidos tuvieron gran variabilidad con respecto a los criterios de reclutamiento (es decir, peso al nacer y edad gestacional), riesgo inicial de ECN en los grupos control, momento, dosis, formulación de los probióticos y regímenes de alimentación. No fue posible extrapolar los datos con respecto a los neonatos con extremo bajo peso al nacer (EBPN). En un metanálisis de los datos de los ensayos, la administración de suplementos de probióticos enterales redujo significativamente la incidencia de ECN grave (estadio II o más) (CR típico 0,35; IC del 95%: 0,24 a 0,52) y la mortalidad (CR típico 0,40; IC del 95%: 0,27 A 0,60). No hubo pruebas de una diferencia significativa en la reducción de la sepsis nosocomial (CR típico 0,90; IC del 95%: 0,76 a 1,07). Los ensayos incluidos no informaron infecciones sistémicas con los microorganismos presentes en el suplemento de probióticos. La prueba estadística de heterogeneidad para ECN, mortalidad y sepsis no fue significativa.

Conclusiones de los autores

La administración de suplementos enterales de probióticos previene la ECN grave y la mortalidad por todas las causas en los lactantes prematuros. La revisión actualizada de las pruebas disponibles apoya un cambio en la práctica. Para evaluar la eficacia en neonatos con peso al nacer extremadamente bajo y cuáles son la formulación y la dosis más efectivas se necesitan más estudios.

Resumen en términos sencillos

Probióticos para la prevención de la enterocolitis necrosante en neonatos prematuros

La enterocolitis necrosante (ECN) es una enfermedad grave que afecta al intestino de los neonatos prematuros en las primeras semanas de vida. Aunque la causa de ECN no se conoce completamente, la alimentación con lácteos y el crecimiento bacteriano desempeñan una función. Los probióticos (suplementos dietéticos que contienen bacterias o levaduras potencialmente beneficiosas) han sido utilizados para prevenir la ECN. Esta revisión de estudios encontró que el uso de probióticos reduce la aparición de ECN y la muerte en los neonatos prematuros con menos de 1500 gramos. No hay datos suficientes con respecto a los beneficios y los efectos adversos potenciales en neonatos con mayor riesgo, con menos de 1000 gramos al nacer.

Antecedentes

Descripción de la condición

La enterocolitis necrosante (ECN) es la enfermedad gastrointestinal grave más frecuente adquirida por los neonatos prematuros (Lee 2003). Se caracteriza por necrosis de la pared intestinal de diversa duración y profundidad. La perforación intestinal ocurre en la tercera parte de los neonatos afectados (Kafetzis 2003). Aunque del 5% al 25% de los casos ocurre en neonatos a término, ésta es principalmente una enfermedad de neonatos prematuros y la mayoría de los casos ocurren en recién nacidos de muy bajo peso al nacer (neonatos con peso al nacer < 1500 g) (Kosloske 1994). La ECN se clasifica en tres estadios diferentes, con síntomas clínicos que varían desde la intolerancia a la alimentación hasta el compromiso cardiovascular grave, la coagulopatía y la peritonitis con o sin neumoperitoneo (Bell 1978). La incidencia de ECN varía entre los países y los centros neonatales. Se ha informado que afecta hasta el 10% de los neonatos con muy bajo peso al nacer (MBPN) (Kosloske 1994).

La patogenia de la ECN aún no es comprendida por completo. Es más probable que la ECN represente una interacción compleja de factores que causan lesión de la mucosa (Neu 1996). Se ha especulado que la ECN aparece cuando coinciden dos de los siguientes tres eventos patológicos; isquemia intestinal, colonización del intestino por bacterias patológicas y exceso de sustrato proteico en la luz intestinal (Kosloske 1984; La Gamma 1994). La colonización bacteriana es necesaria para el desarrollo de la ECN (Kosloske 1990; Musemeche 1986). Comparados con los neonatos a término, los neonatos con MBPN con riesgo de ECN presentan una colonización fecal anormal, muestran una escasez de especies bacterianas entéricas normales y presentan retraso en la aparición de la colonización bacteriana (Goldmann 1978; Gewolb 1999).

La infección nosocomial también es una complicación frecuente en los neonatos con

MBPN. Los datos de la NICHD Network demostraron que hasta el 25% de estos neonatos tienen al menos uno o más hemocultivos positivos, y el 5% tienen cultivos de líquido cefalorraquídeo positivos en el transcurso de la hospitalización (Stoll 1996). La sepsis de aparición tardía está asociada con un aumento del riesgo de muerte, morbilidad neonatal y hospitalización prolongada (Stoll 2002a; Stoll 2002b).

Descripción de la intervención

Las bacterias probióticas son suplementos microbianos vivos que colonizan el aparato digestivo y le proporcionan un beneficio potencial al huésped (Millar 2003). Los probióticos utilizados con mayor frecuencia son lactobacillus y bifidobacterium. Hay un aumento del interés en los beneficios sanitarios potenciales de la colonización gastrointestinal preventiva de los neonatos prematuros (Millar 2003).

De qué manera podría funcionar la intervención

Los mecanismos potenciales por los cuales los probióticos pueden proteger a los neonatos con alto riesgo de desarrollar ECN y/o sepsis incluyen una barrera mayor para la migración de las bacterias y sus productos a través de la mucosa (Orrhage 1999; Mattar 2001), la exclusión competitiva de los patógenos potenciales (Reid 2001), la modificación de la respuesta del huésped a los productos microbianos (Duffy 2000), el aumento de la respuesta de la IgA de la mucosa, la mejoría de la nutrición enteral que inhibe el crecimiento de los patógenos y la estimulación de las respuestas inmunitarias (Link-Amster 1994).

Por qué es importante realizar esta revisión

Los neonatos con MBPN y ECN tienen una tasa de mortalidad de hasta el 20% (Caplan 2001; Holman 1997). Aproximadamente del 27% al 63% de los neonatos afectados requieren intervención quirúrgica (Lee 2003). Las estenosis, principalmente en el colon, ocurren en más de la tercera parte de los neonatos afectados (Ricketts 1994). Se ha informado un aumento en las tasas de complicaciones relacionadas con la nutrición parenteral total (NPT) y la hospitalización prolongada (Bisquera 2002). Datos recientes de la National Institute of Child Health and Human Development Network (NICHD) indican un aumento de las tasas de deficiencia del neurodesarrollo entre los neonatos con ECN y sepsis (Stoll 2004). Existe un riesgo teórico de bacteriemia secundaria a la administración enteral de cepas de probióticos, aunque pocos datos apoyan esta inquietud. Se ha informado que la especie de Bacillus administrada como probiótico ha sido asociada con enfermedad invasiva en poblaciones objetivo (Richard 1988).

Objetivos

El objetivo primario fue comparar la efectividad y la seguridad de la administración profiláctica de probióticos enterales versus placebo o ningún tratamiento en la prevención de la ECN grave (estadio II o más) o la sepsis en los neonatos prematuros.

El objetivo secundario fue realizar un análisis de subgrupos para investigar el efecto de los probióticos en los neonatos con extremo bajo peso al nacer (neonatos con peso al nacer < 1000 g).

Métodos

Criterios para la inclusión de los estudios para esta revisión

Tipos de estudios

En esta revisión, sólo se incluyeron ensayos controlados aleatorios y cuasialeatorios.

Tipos de participantes

Neonatos prematuros < 37 semanas o peso al nacer < 2500 g.

Tipos de intervenciones

Administración enteral de cualquier suplemento microbiano vivo (probióticos) a cualquier dosis durante más de siete días, comparada con placebo o ningún tratamiento.

Tipos de medida de resultado

Medidas de resultado principales

- ECN grave (estadio II o más), según los criterios de Bell (Bell 1978; Walsh 1986), diagnosticada antes del alta.
- Sepsis nosocomial, definida como hemocultivo o cultivo de líquido cefalorraquídeo positivos, tomados más allá de los cinco días de vida.

Medidas de resultado secundarias

- Mortalidad neonatal por todas las causas
- Cualquier ECN (según los criterios de Bell)
- El resultado compuesto de sepsis nosocomial o ECN o muerte.
- Infección sistémica con los microorganismos del suplemento.

- Duración de la nutrición parenteral total (días)
- Tiempo para alcanzar la alimentación enteral total (días)
- Duración de la hospitalización (días)
- Deficiencia del neurodesarrollo, es decir tasas de parálisis cerebral, retraso cognitivo, sordera, ceguera o su resultado compuesto informado a los 18 meses de edad corregida o después.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Esta revisión actualizada resume las pruebas de la eficacia de los probióticos en neonatos prematuros. Se incluyeron 16 ensayos aleatorios y más de 2700 neonatos prematuros. A partir de la publicación de la presente revisión, percibimos un aumento espectacular de los estudios publicados y de revisiones de editoriales sobre la eficacia y la seguridad de los probióticos en huéspedes prematuros.

Dicha actualización posee datos más robustos acerca de que la administración de probióticos reduce la incidencia de ECN grave, de mortalidad y de mortalidad relacionada con la ECN. La administración de microorganismos probióticos también redujo el tiempo necesario para alcanzar una alimentación completa. Estos datos revelan una tendencia de un beneficio en la reducción de la sepsis; sin embargo, este efecto no alcanzó significación estadística. Sobre la base de las pruebas disponibles acerca del uso de probióticos en recién nacidos prematuros, el número de neonatos incluidos y el intervalo de confianza estrecho, concluimos que se justifica introducir una modificación en la práctica. Todavía se necesitan estudios adicionales que aporten datos precisos sobre la eficacia en los neonatos de peso al nacer extremadamente bajo, y sobre la preparación, la dosis y la duración óptimas del tratamiento.

Cuatro de nuestros ensayos clínicos se clasificaron como de alta calidad sobre la base de la pertinencia de los procedimientos de ocultación de la asignación y del cegamiento de la intervención.

Sin embargo, todos los ensayos incluidos evaluaron los probióticos en neonatos prematuros; además, los ensayos diferían mucho con respecto a los criterios de reclutamiento (es decir, peso al nacer y edad gestacional), el riesgo inicial de ECN en los grupos control, el momento, la dosis y la formulación del probiótico empleado y los regímenes de alimentación. La mayoría de los ensayos incluidos reclutaron a neonatos prematuros con un peso al nacer menor que 1500 g; sin embargo, no se pudo evaluar los datos de la seguridad y la eficacia específica de la mayoría de los neonatos vulnerables (EBPN).

En la literatura biomédica hay informes de casos de infecciones sistémicas causadas por microorganismos probióticos. Ninguno de los estudios incluidos informó este efecto adverso. El uso de probióticos se describió como seguro y bien tolerado. Nuestra actualización aporta datos más robustos sobre la seguridad de la administración de probióticos.

Esta revisión utilizó una estrategia de búsqueda minuciosa y exhaustiva; Se intentó disminuir la posibilidad de sesgo de publicación. En esta revisión, sólo se incluyeron

ensayos controlados aleatorios o cuasialeatorios. Para disminuir el sesgo del revisor, todos los pasos de este trabajo fueron realizados en forma independiente por más de un revisor. La validez de los resultados de esta revisión está potencialmente comprometida por los siguientes aspectos: los ensayos incluidos utilizaron diferentes preparaciones y regímenes de dosis de la intervención en estudio; no fue posible recuperar los datos sobre la población de mayor riesgo (neonatos con EBPN).

Esta actualización incluye cinco ensayos controlados aleatorios adicionales en comparación con la revisión reciente de Deshpande y cols. (Deshpande 2010). Los resultados de nuestra actualización son coherentes con los datos publicados por Deshpande 2010, aunque permiten obtener una estimación más precisa del efecto debido al mayor tamaño de la muestra de ensayos. La literatura médica del pasado año sostuvo un extenso debate acerca de si este es el momento de cambiar la práctica y adoptar los probióticos como el tratamiento estándar en neonatos prematuros. Si bien hay quienes proponen un cambio en la práctica sobre la base de una reducción significativa en la ECN grave y en la mortalidad por todas las causas (Tarnow-Mordi 2010), otros sugieren esperar hasta que haya más pruebas precisas sobre la eficacia y la seguridad en neonatos de peso al nacer extremadamente bajo y se haya establecido cuáles son la preparación y la dosis más efectivas en este contexto (Soll 2010). Sobre la base de las pruebas disponibles y comparadas con otras intervenciones pediátricas efectivas como la hipotermia inducida para la encefalopatía hipóxico-isquémica, creemos que se justifica la implementación de un cambio en la práctica. Si se decide continuar con los ensayos controlados con placebo se debería informar a los padres de los recién nacidos prematuros acerca de las pruebas actuales.

Se han identificado cuatro estudios en curso y serán incluidos en las actualizaciones futuras de esta revisión.

Conclusiones de los autores

Implicaciones para la práctica

La administración de suplementos enterales de probióticos previene la ECN grave y la mortalidad por todas las causas en los lactantes prematuros. La revisión actualizada de las pruebas disponibles apoya un cambio en la práctica.

Implicaciones para la investigación

La revisión actualizada de las pruebas disponibles apoya un cambio en la práctica. Para evaluar la eficacia en neonatos con peso al nacer extremadamente bajo y para evaluar cuáles son la formulación y la dosis más efectivas, se necesitan más estudios.

Comentarios

Davies, 9 mayo 2008

Resumen

Leí con interés la revisión de AlFaleh y Bassler. Era una revisión sistemática con una ejecución adecuada que reveló que los probióticos reducían la incidencia de ECN y la mortalidad en recién nacidos prematuros. No me quedó claro por qué los autores concluyeron que los probióticos debían restringirse a los recién nacidos prematuros con un peso al nacer mayor que 1000 gramos. Si se asume que los datos del peso al nacer de cada uno de los estudios poseen una distribución normal, se puede inferir, a partir del peso medio al nacer y de las desviaciones estándar, que aproximadamente el 25% de los neonatos incluidos en los estudios que aportaron datos para los dos metanálisis principales (para los resultados de ECN grave y mortalidad) tenían un peso al nacer menor que 1000 gramos. Sólo un 3%, o menos, tuvo un peso al nacer mayor que 1500 gramos. Las conclusiones de los autores implican que el uso de probióticos está avalado para los niños prematuros (nacidos con menos de 37 semanas de edad gestacional) que poseen un peso al nacer > 1500 gramos (menos del ~3% de la población de estudio), pero no para los neonatos con un peso al nacer < 1000 gramos (~25% de la población de estudio). Los resultados de la revisión y el correspondiente metanálisis son muy significativos, del punto de vista estadístico y clínico. Deberían ser pertinentes para la población de niños que aportó datos para la agrupación, es decir, los recién nacidos prematuros con un peso al nacer < 1500 gramos (casi todos).

Los autores deben justificar por qué no recomiendan que los recién nacidos con peso al nacer extremadamente bajo reciban esta intervención que reduce el riesgo de mortalidad en un 57%. Además, los futuros ensayos controlados aleatorios deberán incluir la evaluación a largo plazo de los resultados del neurodesarrollo, sin limitarse a los resultados neonatales intermedios de importancia.

Respuesta

En primer lugar, deseamos darle las gracias por sus interesantes comentarios sobre nuestra recién publicada revisión sistemática. Su pregunta/comentario fue motivo de una larga reflexión y discusión antes de publicar la revisión.

Si bien estamos de acuerdo con que la eficacia de los probióticos para la prevención de la ECN o de la mortalidad también es válida para los neonatos con peso al nacer extremadamente bajo, no podemos garantizar, sobre la base del número de neonatos reclutados, que esta nueva intervención sea segura en este grupo de alta vulnerabilidad; sobre todo con los pocos casos informados en la literatura sobre sepsis por especies de probióticos.

Colaboradores

Khalid M. Al-Faleh, julio 2008

Carátula

Autores

Khalid AlFaleh¹, Jasim Anabrees², Dirk Bassler³, Turki Al-Kharfi⁴

Filiación

¹King Saud University, Department of Pediatrics (Division of Neonatology) , King Khalid University Hospital and College of Medicine , Department of Pediatrics (39), P.O. Box 2925 , Riyadh , Saudi Arabia , 11461

²Dr Sulaiman Al Habib Medical Group, Neonatal Intensive Care , Arrayan Hospital , Riyadh 11635 , Riyadh , Saudi Arabia , P.O.Box 100266

³University Children's Hospital, Department of Neonatology , Tuebingen , Germany

⁴King Saud University, King Khalid University Hospital and College of Medicine, Department of Pediatrics (Division of Neonatology) , Department of Pediatrics (39), P.O. Box 2925 , Riyadh , Saudi Arabia , 11461

Información de contacto

Khalid AlFaleh

King Saud University, Department of Pediatrics (Division of Neonatology) , King Khalid University Hospital and College of Medicine , Department of Pediatrics (39), P.O. Box 2925 , Riyadh , Saudi Arabia , 11461

E-mail: kfaleh@ksu.edu.sa