

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

Dr. Guillermo Álvarez Calatayud y Dra. Noelia González Pacheco

### Motivo de consulta

Neonato con distensión abdominal.

### Antecedentes personales

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 de 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.

### Anamnesis

Actualmente con 14 días de vida (EG corregida: 30+5, Peso 1.530 g). Asistencia respiratoria con gafas nasales, FiO<sub>2</sub> 21%. En tratamiento con cafeína oral y vitamina D. En las últimas 24 horas ha iniciado pausas de apnea frecuentes.

### Exploración física

Presenta mala coloración y distensión abdominal, con defensa y dolor generalizado a la palpación. Analítica: Hemoglobina 10 g/dl, plaquetas 80.000/μl, leucocitos 10.600 con 65% de neutrófilos. PCR 1,6 mg/dl. Gasometría venosa: acidosis mixta con pH 7,21, pCO<sub>2</sub> 65 mmHg, bicarbonato 16 mmol/l, EB -8 mmol/l y ácido 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 neumatos 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.*

### Razonamiento

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 (Tabla 1) se reflejan los criterios modificados de Bell sobre la gravedad de la ECN.

Tabla 1. Estadios de la enterocolitis necrotizante. Criterios de Bell, modificados por Walsh y Kleigman

Estadio ECN	Signos sistémicos	Signos intestinales	Signos radiológicos
<b>IA: sospecha</b>	Ín estabilidad térmica, apnea, bradicardia, letargia	Residuo gástrico, distensión abdominal leve, vómitos, sangre oculta en heces	Normal o íleo leve
<b>IB: sospecha</b>	Ídem	Abundante sangre en heces	Normal o íleo leve
<b>IIA: confirmada (leve)</b>	Ídem	IB + ausencia de ruidos intestinales ± dolor abdominal	Dilatación, íleo, <b>neumatosis intestinal</b>
<b>IIB: confirmada (moderada)</b>	Ídem + acidosis metabólica y trombocitopenia	IIA + dolor abdominal definido ± celulitis abdominal	IIA + gas en vena porta ± ascitis
<b>IIIA: avanzada con intestino intacto (grave)</b>	Ídem + hipotensión, bradicardia, apnea, acidosis mixta, CID	IIB + signos de peritonitis generalizada. Abdomen muy doloroso y distendido	IIB + ascitis definida
<b>IIIB: Intestino perforado</b>	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/enterotomía.
- E. Canalización de arteria umbilical para monitorización invasiva de la tensión arterial.

### Razonamiento

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 establecida<sup>1</sup>.

## 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.

### Razonamiento

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. Metaanálisis 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 nacimiento disminuye la incidencia de ECN establecida (estadios II-III de la clasificación de Bell) alrededor de un 30% (RR: 0,35; IC95%: 0,23-0,55;  $p < 0,00001$ ), con un NNT (número necesario a tratar para prevenir un caso) de 25 (IC95%: 17-34)<sup>2</sup>. 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 inmune<sup>1</sup>. El Cochrane Neonatal Review Group (CNRG)<sup>3</sup> ha concluido que, excepto en prematuros de extremado bajo peso para la edad gestacional (

## 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 no menores de 1.500 y de 1.000 g.

### Razonamiento

Las especies de probióticos más utilizadas en recién nacido pretérmino son *Lactobacilos* y *bifidobacterias*, dada su similitud con la flora intestinal en este grupo de edad. En un metaanálisis reciente<sup>2</sup>, 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 la ECN. La dosis óptima de cada cepa es esencial para conseguir un efecto beneficioso del probiótico. Ba-

sado en los datos del metaanálisis mencionado<sup>1</sup>, una única dosis diaria de  $3 \times 10^9$  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 edad<sup>1</sup>. Todos los estudios recomiendan un inicio temprano de la suplementación con probióticos, para un establecimiento rápido de la flora 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 metaanálisis de CNRG y Deshpande<sup>2,3</sup>, 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 basados 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 frente a la 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 difícil<sup>2</sup>. 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 menores de 1000 g, para poder establecer recomendaciones universales.

Tabla 2. Protocolos de uso de probióticos en ensayos incluidos en meta-análisis Deshpande et al 2010<sup>2</sup>.

EstudioP	robióticoD	osis y duración
Kitajima, 1997	<i>Bifidobacterium breve</i>	0,5 x 10 <sup>9</sup> UFC/día, desde el primer día de nutrición enteral (NE) hasta los 28 días
Dani, 2002	<i>Lactobacillus rhamnosus GG</i>	6 x 10 <sup>9</sup> UFC/día, desde el primer día de NE hasta el alta
Costalos, 2003	<i>Saccharomyces boulardii</i>	10 <sup>9</sup> UFC/12 h, desde el primer día de NE hasta el alta
Bin Nun, 2005	<i>Bifidobacterium infantis</i> , <i>Streptococcus thermophilus</i> , <i>Bifidobacterium bifidus</i>	0,35 x 10 <sup>9</sup> UFC de <i>B. infantis</i> , 0,35 x 10 <sup>9</sup> UFC de <i>S. thermophilus</i> y 0,35 x 10 <sup>9</sup> UFC de <i>B. Bifidus</i> cada 24 h, desde el primer día de NE hasta las 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 los 7 días de vida (ddv) hasta el alta
Manzoni, 2006	<i>Lactobacillus casei</i>	6 x 10 <sup>9</sup> UFC/día desde los 3 ddv hasta alta
Mohan, 2006	<i>Bifidobacterium lactis</i>	1,6 x 10 <sup>9</sup> UFC/día desde el primer ddv hasta los 3 ddv; 4,8 x 10 <sup>9</sup> UFC/día desde los 4 ddv hasta los 21 ddv
Stratiki, 2007	<i>B. lactis</i>	Fórmula de prematuro: 1 x 10 <sup>7</sup> UFC/g desde los 2 ddv hasta los 30 ddv
Lin, 2008	<i>B. bifidus</i> , <i>L. acidophilus</i>	2 x 10 <sup>9</sup> UFC/día durante 6 semanas
Samanta, 2009	<i>B. bifidus</i> , <i>B. lactis</i> , <i>B. infantis</i> , <i>L. acidophilus</i>	2,5 x 10 <sup>9</sup> /día hasta el alta
Rouge, 2009	<i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Lactobacillus GG</i>	1 X 10 <sup>9</sup> UFC/día hasta el alta

## 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.

### Razonamiento

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<sup>2,3</sup>. Otro efecto beneficioso de los probióticos es la mejoría en la tolerancia enteral, a través de la aceleración del vaciamiento gástrico y la mejoría de la función barrera intestinal. Los pacientes que reciben suplementos con probióticos tardan menos tiempo en alcanzar la nutrición enteral completa<sup>2</sup>. Los probióticos no han demostrado diferencias en cuanto al crecimiento postnatal en recién nacidos pretérmino<sup>4</sup>. 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 pacientes<sup>5</sup>.

## Bibliografía

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: 921-30.
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 et al. Probiotics supplemented feeding in extremely low-birth-weight infants. J Perinatol. 2012; 32(4): 253-9.
5. Chou IC, Kuo HT, Chang JS 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): 393-6..