



Artículo Valorado Críticamente

## **La administración temprana de suplementos de probióticos en pretérminos de muy bajo peso al nacer podría disminuir el riesgo de padecer enterocolitis necrotizante**

Vicente Ibáñez Pradas. Servicio de Cirugía Pediátrica, Hospital General de Castellón. Castellón (España). Correo electrónico: [ibanez\\_vic@hotmail.com](mailto:ibanez_vic@hotmail.com)  
César García Vera. Pediatría Centro de Salud "Sagasta-Ruiseñores". Zaragoza (España). Correo electrónico: [cgarciav@wanadoo.es](mailto:cgarciav@wanadoo.es)

Términos clave en inglés: probiotics: administration & dosage, metabolism, therapeutic use; enteral nutrition; enterocolitis, necrotizing: etiology, mortality, prevention & control; gestational age; infant newborn; infant premature; infant very low birth weight; meta-analysis

Términos clave en español: probióticos: administración y dosificación, metabolismo, uso terapéutico; nutrición enteral; enterocolitis necrotizante: etiología, mortalidad, prevención y control; edad gestacional; recién nacido; prematuro; prematuro de muy bajo peso al nacer; metanálisis

Fecha de recepción: 5 de agosto de 2007  
Fecha de aceptación: 16 de agosto de 2007

Fecha de publicación: 1 de septiembre de 2007

Evid Pediatr. 2007; 3: 75      doi: [vol3/2007\\_numero\\_3/2007\\_vol3\\_numero3.17.htm](https://doi.org/10.1016/S1695-0007(07)70031-7)

### Cómo citar este artículo

Ibáñez Pradas V, García Vera C. La administración temprana de suplementos de probióticos en pretérminos de muy bajo peso al nacer podría disminuir el riesgo de padecer enterocolitis necrotizante. Evid Pediatr. 2007; 3: 75.

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín por medio del ETOC <http://www.aepap.org/EvidPediater/etoc.htm>

Este artículo está disponible en: [http://www.aepap.org/EvidPediater/numeros/vol3/2007\\_numero\\_3/2007\\_vol3\\_numero3.17.htm](http://www.aepap.org/EvidPediater/numeros/vol3/2007_numero_3/2007_vol3_numero3.17.htm)  
EVIDENCIAS EN PEDIATRIA es la revista oficial del Grupo de Pediatría Basada en la Evidencia de la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria. © 2005-07. Todos los derechos reservados

## La administración temprana de suplementos de probióticos en pretérminos de muy bajo peso al nacer podría disminuir el riesgo de padecer enterocolitis necrotizante

Vicente Ibáñez Pradas. Servicio de Cirugía Pediátrica, Hospital General de Castellón. Castellón (España).

Correo electrónico: ibanez\_vic@hotmail.com

César García Vera. Pediatría Centro de Salud "Sagasta-Ruiseñores". Zaragoza (España).

Correo electrónico: cgarciav@wanadoo.es

**Referencia bibliográfica:** Deshpande G, Rao S, Patole S. Probiotics for prevention of necrotising enterocolitis in preterm neonates with very low birthweight: a systematic review of randomised controlled trials. *Lancet*. 2007;369:1614-20

### Resumen estructurado:

**Objetivo:** evaluar la eficacia y seguridad de los suplementos dietéticos de probióticos en la prevención de la Enterocolitis Necrotizante (EN) en pretérminos de muy bajo peso al nacimiento (PTMBP), a partir de ensayos clínicos aleatorizados (ECA).

**Fuentes de datos:** Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL, Volumen 4, 2006), Medline (1966-2006), Embase (1988-2006) y CINAHL (Cumulative Index of Nursing and Allied Health Literatura), y en las actas de los Congresos de la Sociedad Académica de Pediatría (Publicadas en *Pediatrics Research* desde 1980) y de las Conferencias de Gastroenterología Pediátrica (desde 1980). Las citas bibliográficas de los estudios identificados y de los artículos claves de revisión fueron también exploradas. Como descriptores se utilizaron diversas combinaciones de los siguientes términos: "infant, very low birth weight", "infant, low birth weight", "infant, extremely low birth weight", "infant, premature", "infant, newborn", "infant, small for gestational age", "infant, premature, diseases", "infant, newborn, diseases", "lactobacillus", "probiotics", "saccharomyces" y "bifidobacterium".

**Selección de estudios:** ECA realizados con recién nacidos PTMBP (edad gestacional menor de 33 semanas y peso al nacimiento menor de 1.500 g) que aportaran el diagnóstico de EN (estadio II o mayor según los criterios modificados de Bell), en los que se hubiera administrado probióticos por vía enteral -inicio antes del 10º día de vida y con continuidad durante al menos una semana-. De 59 citas potencialmente relevantes, 46 se excluyeron por no cumplir los criterios de inclusión y otras 6 tras contactar con los autores para aclarar la metodología. Finalmente el metanálisis se realizó con 7 estudios, con una puntuación de 3 o más puntos en la escala de calidad de Jadad.

**Extracción de datos:** dos de los autores practicaron la búsqueda de forma independiente (GD y SR) y valoraron los criterios de inclusión y la calidad de los ensayos en base a la aleatorización, ocultación de la secuencia de aleatorización, cegado de los investigadores, registro de los eventos y exhaustividad del seguimiento. Las discrepancias se resolvieron mediante consenso entre los tres autores. Las variables primarias recogidas fueron la incidencia de EN en estadio II o superior y la incidencia de sepsis con hemocultivo positivo (incluida la causada por el organismo aportado como suplemento). Las variables secundarias recogidas fueron el tiempo necesario para alcanzar la alimentación enteral completa, y la duración

del ingreso en intensivos.

**Resultados principales:** el metanálisis se realizó utilizando el modelo de efectos fijos, con los resultados mostrados en la tabla 1. Los pacientes que ingirieron probióticos mostraron un menor riesgo de desarrollar EN (riesgo relativo [RR]: 0,36; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0,20 - 0,65), así como menor mortalidad por otras causas (RR: 0,47; IC 95%: 0,30 - 0,73). Sin embargo, la mortalidad provocada por la EN fue similar en ambos grupos (RR: 0,14; IC 95%: 0,02-1,15). El tiempo hasta conseguir la plena alimentación enteral fue significativamente más corto en el grupo que ingirió probióticos (diferencia ponderada de medias: -2,74 días; IC 95 % -4,98 a -0,51 días). No hubo diferencias en cuanto al riesgo de sepsis (RR: 0,94; IC 95%: 0,74-1,20). En todos los casos, la heterogeneidad entre los estudios calculada mediante el estadístico I<sup>2</sup>, no alcanzó significación estadística.

**Conclusión:** la suplementación con probióticos disminuye el riesgo de EN y la mortalidad total en pretérminos de muy bajo peso al nacimiento. Aspectos como la seguridad a corto y largo plazo, dosis, duración y tipo de agente probiótico a utilizar (especie, cepa, únicos o en combinación, vivos o muertos), quedan pendientes de respuesta.

**Conflicto de intereses:** no existe.

**Fuente de financiación:** no hubo fondos específicos para financiar este estudio.

### Comentario crítico:

**Justificación:** múltiples estudios sobre las aplicaciones de los probióticos en la primera infancia están apareciendo en los últimos años en las publicaciones pediátricas<sup>1</sup>. Varios trabajos han sido editados con respecto a la maduración intestinal y a la prevención de la EN con suplementos de probióticos en recién nacidos PTMBP. Por la sencillez de la medida sobre una patología de alta prevalencia y severidad en grandes prematuros, parece de interés investigar la utilidad real del uso de probióticos como factor de protección<sup>2,3</sup>.

**Validez o rigor científico:** las poblaciones de origen del total de niños reclutados por el metanálisis no aparecen especificadas. No obstante, al tratarse de PTMBP, se deduce que están en unidades de intensivos neonatales muy cualificadas y de países desarrollados. Metodológicamente los autores siguen las propuestas del grupo de revisiones neonatales Cochrane y del CRD (Centre for Reviews and Dissemination). La revisión

se hace sobre un tema bien definido y los criterios de búsqueda y posterior selección de los ECAs son correctos. Una limitación difícil de valorar, y comentada por los propios autores, es el efecto del tratamiento antibiótico, que prácticamente todos estos niños reciben, sobre los probióticos ingeridos, ya que en los siete estudios se trataba de organismos vivos (otros estudios han administrado bacterias muertas por calentamiento). Solamente en dos de los ECAs se aportaban datos en este sentido. Además, ninguno de los siete estudios es equiparable a los otros en cuanto al probiótico o probióticos utilizados, ni en cuanto a la dosis utilizada.

**Interés o pertinencia clínica:** dados los diferentes estudios publicados hasta la fecha, con resultados contradictorios en algunos casos, se hacía necesario un estudio de este tipo, que intenta esclarecer la tendencia del efecto de los probióticos sobre la EN, y por tanto, sobre la maduración de las funciones intestinales en el PTMBP. Podemos encontrarnos ante una nueva medida eficaz como coadyuvante en la prevención de la EN, pero no se puede obviar que la prematuridad es el principal factor de riesgo de la EN, y el menos prevenible.

**Aplicabilidad en la práctica clínica:** a pesar de las conclusiones favorables a la utilización de probióticos, el resultado podría variar también en función de las

políticas de introducción de alimentación enteral en las diferentes unidades de neonatología (precoz o demorada, mínima o nutricional, leche materna o de fórmula). Como los propios autores reconocen, hay que tener mucha cautela en la interpretación de estos resultados, en vista de las variaciones demográficas entre los pacientes, y de la variabilidad en el momento de inicio de la suplementación, del tipo de probiótico, de la dosis y de la duración de aquella. Quedan por definir el tipo ideal de suplemento con probiótico a utilizar y su utilización de forma aislada o combinada, cuestiones que precisarán nuevos estudios.

#### Bibliografía:

- 1.- Rautava S. Potential uses of probiotics in the neonate. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2007;12:45-53.
- 2.- Dani C, Biadaioli R, Bertini G, Martelli E, Rubaltelli FF. Probiotics feeding in prevention of urinary tract infection, bacterial sepsis and necrotizing enterocolitis in preterm neonates. A prospective doubleblind study. *Biol Neonate.* 2002;82:103-8.
- 3.- Schwiertz A, Gruhl B, Lobnitz M, Michel P, Radke M, Blaut M. Development of the intestinal bacterial composition in hospitalised preterm infants in comparison with breast-fed, full-term infants. *Pediatr Res.* 2003;54:393-9.

Tabla 1: Resultados principales del tratamiento con probióticos en recién nacidos de muy bajo peso al nacimiento con enterocolitis necrotizante.

	ECA	Probióticos eventos/ n	Control eventos/n	RR (IC 95%)	NNT (IC 95%)
Presencia de EN	7	15/ 703	38 / 690	0,36 (0,20 - 0,65)	25 (17 - 50)
Mortalidad global	5	27/ 631	59 / 637	0,47 (0,30 - 0,73)	20 (12 - 50)
Mortalidad por EN	4	-	-	0,14 (0,02 - 1,15)	-

ECA: ensayo clínico aleatorio; n: tamaño de la muestra; RR: Riesgo relativo; NNT: Número necesario a tratar; IC 95%: Intervalo de confianza del 95%; EN: enteritis necrotizante