

EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas
www.evidenciasenpediatria.es

Artículos valorados críticamente

En recién nacidos prematuros los probióticos disminuyen el riesgo de muerte y de desarrollar enterocolitis necrosante

Cuello García CA¹, González de Dios J²

¹Centro de Medicina Basada en Evidencia del Tecnológico de Monterrey (México).

²Departamento de Pediatría. Hospital General Universitario de Alicante (España).

Correspondencia: Carlos Alberto Cuello García, carlos.cuello@itesm.mx

Palabras clave en inglés: probiotics; systematic review; newborn, premature; necrotizing enterocolitis: prevention and control; mortality.

Palabras clave en español: probióticos; revisión sistemática; recién nacido prematuro; enterocolitis necrosante: prevención y control; mortalidad.

Fecha de recepción: 25 de abril de 2011 • Fecha de aceptación: 6 de junio de 2011

Fecha de publicación en Internet: 15 de junio de 2011

Evid Pediatr. 2011;7:58.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Cuello García, CA, González de Dios, J. En recién nacidos prematuros los probióticos disminuyen el riesgo de muerte y de desarrollar enterocolitis necrosante. Evid Pediatr. 2011;7:58.

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín de novedades en <http://www.evidenciasenpediatria.es>

Este artículo está disponible en: <http://www.evidenciasenpediatria.es/EnlaceArticulo?ref=2011;7:58>

©2005-11 • ISSN: 1885-7388

En recién nacidos prematuros los probióticos disminuyen el riesgo de muerte y de desarrollar enterocolitis necrosante

Cuello García CA¹, González de Dios J²

¹Centro de Medicina Basada en Evidencia del Tecnológico de Monterrey (México).

²Departamento de Pediatría. Hospital General Universitario de Alicante (España).

Correspondencia: Carlos Alberto Cuello García, carlos.cuello@itesm.mx

Referencia bibliográfica: AlFaleh K, Anabrees J, Bassler D, Al-Kharfi T. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev. 2011 Mar 16; 3:CD005496.

Resumen

Conclusiones de los autores del estudio: la administración enteral de probióticos previene el desarrollo de la enterocolitis necrosante grave y la mortalidad por cualquier causa en recién nacidos prematuros. Esta actualización de una revisión sistemática previa apoya un cambio en la práctica. Se requieren más estudios para evaluar la eficacia en prematuros con extremo bajo peso al nacer y evaluar la formulación más efectiva y la dosis a utilizar.

Comentario de los revisores: esta revisión sistemática provee evidencia de alta calidad, concluyente y con muy poca posibilidad de cambio en cuanto a la recomendación fuerte de iniciar la administración profiláctica con probióticos en recién nacidos prematuros para disminuir el riesgo de enterocolitis necrosante. En una Unidad de Cuidados Neonatales, con una prevalencia aproximada del 10% de enterocolitis necrosante, se requeriría tratar rutinariamente a 16 pacientes con probióticos para evitar una muerte, y a 17 pacientes para evitar una enterocolitis necrosante grado II o III. Se necesitan más estudios para determinar la dosis, la formulación más efectiva y el efecto en la población de prematuros con extremo bajo peso al nacer; así como estudios económicos para determinar su coste-efectividad en cualquier sistema de salud. Sin embargo, con la evidencia actual, se considera fuertemente recomendado su uso habitual en cualquier Unidad de Terapia Neonatal.

Palabras clave: probióticos; revisión sistemática; recién nacido prematuro; enterocolitis necrosante; prevención y control; mortalidad.

In premature newborns probiotics decrease the risk for developing severe necrotizing enterocolitis and death

Abstract

Authors' conclusion: enteral supplementation of probiotics prevents severe necrotizing enterocolitis and all cause mortality in preterm infants. Our updated review of available evidence supports a change in practice. More studies are needed to assess efficacy in extremely low birth weight infants and assess the most effective formulation and dose to be utilized.

Reviewers' commentary: this systematic review provides high quality evidence with low possibility of future change regarding the strong recommendation for routinely providing probiotics to the premature infants in the neonatal intensive care units for diminishing the risk of severe necrotizing enterocolitis. In any neonatal intensive care unit with a 10% prevalence of necrotizing enterocolitis, 16 premature infants would have to be treated to prevent one death, and 17 to prevent one necrotizing enterocolitis stage II or III. More studies are needed to ascertain specific doses, formulation and effects in those extremely low birth weight infants, as well as economic analyses to determine its cost-effectiveness in different health systems. With current evidence, it should be strongly considered to routinely provide probiotics to premature babies.

Keywords: probiotics; systematic review; newborn, premature; necrotizing enterocolitis; prevention and control; mortality.

RESUMEN ESTRUCTURADO

Objetivo: comparar la eficacia y seguridad de los probióticos enterales frente a placebo o ningún tratamiento en la prevención de la enterocolitis necrosante (ECN) grave y/o sepsis en prematuros.

Diseño: revisión sistemática (RS) con metaanálisis (MA).

Fuentes de datos: se realizaron búsquedas en las bases electrónicas Medline, Embase (hasta octubre de 2010), y el registro central de ensayos clínicos de la biblioteca Cochrane (Central 2010). También en los resúmenes de las reuniones

anuales de la Sociedad de Investigación Pediátrica (entre 1995 y 2010) y ensayos clínicos en vías de completarse (clinicaltrials.gov). Se usaron términos relacionados con neonatos o recién nacidos, probióticos y *Lactobacillus* en distintas formas. El tipo de publicación se limitó a ensayos clínicos controlados. Se buscó también en listas de referencias, editoriales y revisiones previas. No hubo restricciones en el idioma.

Selección de estudios: ensayos clínicos aleatorios o cuasi aleatorios que incluyeran recién nacidos prematuros < 37 semanas de gestación y/o < 2500 g de peso al nacer. Debían incluir como intervención la administración de cualquier suplemento probiótico de microbio vivo y que midiesen uno de los desenlaces previamente especificados.

Extracción de datos: la elegibilidad, la calidad y los datos de los estudios fueron evaluados de manera independiente por dos autores. Las discrepancias fueron resueltas mediante consenso. Los datos fueron extraídos y evaluados usando la evaluación del riesgo de sesgos de la Colaboración Cochrane, considerando los ítems de calidad de cada estudio como “sí”, “no” o “no se sabe”. Los resultados dicotómicos fueron expresados como riesgo relativo (RR), diferencia de riesgo (DR) y número necesario a tratar (NNT) con intervalos de confianza del 95% (IC 95%). Se evaluó la heterogeneidad usando I^2 y se realizó el MA usando el modelo de efectos fijos. Se hizo análisis de subgrupos para investigar el efecto de los probióticos en recién nacidos de extremo bajo peso al nacer y análisis de sensibilidad para evaluar el efecto de la calidad metodológica de distintos estudios. Se buscó sesgo de publicación usando un gráfico de embudo.

Resultados principales: se incluyeron 16 estudios que incluyeron 2842 recién nacidos. Hubo variabilidad en relación a los criterios de inclusión (peso al nacer, edad de gestación), riesgo basal de ECN en el grupo control, tiempo y dosis, tipo de probiótico y régimen de alimentación. Sin embargo, la prueba de heterogeneidad para ECN, mortalidad y sepsis no fue significativa. No hubo evidencia de sesgo de publicación. Los datos correspondientes al grupo de bajo peso extremo al nacer no pudieron ser evaluados. En el MA, los probióticos disminuyeron la incidencia de ECN grave (estadio II o III), con un RR de 0,35 (IC 95%: 0,24 a 0,52), y la mortalidad, con un RR de 0,40 (IC 95%: 0,27 a 0,60). No se halló reducción en el riesgo de sepsis nosocomial, con un RR de 0,90 (IC 95%: 0,76 a 1,07). En ninguno de los ensayos incluidos se describieron infecciones sistémicas por el organismo incluido en el probiótico en estudio.

Conclusión: la administración enteral de probióticos previene el desarrollo de la ECN grave y la mortalidad en recién nacidos prematuros. Esta actualización de la RS apoya un cambio en la práctica clínica. Se requieren más estudios para evaluar la eficacia en prematuros con extremo bajo peso al nacer y evaluar la formulación más efectiva y la dosis a utilizar, así como el tiempo de inicio y la duración del tratamiento.

Conflicto de intereses: no existe.

Fuente de financiación: McMaster University Medical Center, Canadá.

COMENTARIO CRÍTICO

Justificación: la ECN es la enfermedad gastrointestinal adquirida más común en recién nacidos prematuros¹. Su alcance en morbilidad y mortalidad es preocupante y ha sido una prioridad de investigación en el campo neonatal. Su prevalencia alcanza del 7 al 10% en prematuros con peso entre 500 y 1500 g², donde la mortalidad varía entre un 20 y un 30%³.

Validez o rigor científico: se trata de la actualización de una revisión sistemática de 2008. La estrategia de búsqueda es adecuada, sin restricciones y con poca posibilidad de sesgo de publicación. La calidad de los estudios individuales fue evaluada mediante la herramienta de la Colaboración Cochrane, denotando una calidad entre moderada y alta. La selección y cribado de artículos, así como el análisis estadístico, son adecuados. Se determinó mediante la I^2 la ausencia de heterogeneidad en los desenlaces de ECN y mortalidad ($I^2 = 0\%$), no así en el desenlace de sepsis ($I^2 = 63\%$). Los autores realizaron el MA según un modelo de efectos fijos. Se realizó también análisis por subgrupos. Por tanto, la metodología del MA sigue la propuesta PRISMA⁴ y cumple los criterios de calidad para este tipo de estudios.

Importancia clínica: la importancia de estos resultados radica en la decisión de iniciar un cambio en la práctica clínica en las Unidades de Cuidados Neonatales. Los resultados de esta RS son significativos, tanto estadística como clínicamente, sobre el efecto benéfico de los probióticos: 1) disminuyeron la incidencia de ECN grave, con un RR de 0,35 (IC 95%: 0,24 a 0,52) y, en el análisis por subgrupos, el efecto fue mayor cuando se evaluaron solo los ensayos de alta calidad (cuatro estudios, RR de 0,25; IC 95%: 0,13 a 0,49); y 2) disminuyeron la mortalidad, con un RR de 0,40 (IC 95%: 0,27 a 0,60). No se halló reducción en el riesgo de sepsis nosocomial (RR de 0,90; IC 95%: 0,76 a 1,07) y vale la pena recalcar que, en el conjunto de estudios, ningún paciente presentó sepsis causada por alguno de los organismos contenidos en la formulación de probióticos. Si la incidencia de ECN en una población de prematuros llega a un 10%⁴ y asumimos los RR de la presente revisión, se necesitaría tratar rutinariamente a 16 pacientes con probióticos para evitar una muerte y a 17 pacientes para evitar una ECN grado II o III.

Los resultados son similares a los de otra reciente RS con MA⁵. El balance beneficio-riesgo es claramente favorable; aunque no existen estudios de evaluación económica, dado el bajo coste de los probióticos es más que probable que sea una intervención con un coste-efectividad y un coste-beneficio adecuados.

Aplicabilidad en la práctica clínica: los resultados de esta RS aportan una calidad de evidencia de moderada a alta, con un resultado importante de reducción del riesgo tanto para ECN como para muerte por cualquier causa en recién nacidos prematuros. Existen preocupaciones válidas, aunque con escasa

evidencia que las soporta, sobre la seguridad y efectos a largo plazo. En cualquier caso, comparando el uso de probióticos con otras intervenciones comunes en Neonatología con balances beneficio-riesgo-costes menos favorables (por ejemplo, palivizumab para prevención de bronquiolitis, hipotermia para encefalopatía hipóxico-isquémica), el cambio en la práctica debe considerarse. Aún se necesitan más estudios para determinar la dosis, la formulación más efectiva y el efecto en la población de prematuros con extremo bajo peso al nacer (< 1000 g), así como estudios económicos para determinar su coste-efectividad en los sistemas de salud. No obstante, con la evidencia actual, se debe considerar fuertemente el uso habitual de probióticos en cualquier Unidad de Terapia Neonatal.

Conflicto de intereses de los autores del comentario: no existe.

BIBLIOGRAFÍA

1. Neu J, Walker WA. Necrotizing enterocolitis. *N Engl J Med.* 2011;364:255-64.
2. Holman RC, Stoll BJ, Curns AT, Yorita KL, Steiner CA, Schonberger LB. Necrotising enterocolitis hospitalisations among neonates in the United States. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2006;20:498-506.
3. Kosloske AM. Epidemiology of necrotizing enterocolitis. *Acta Paediatrica Suppl.* 1994;396:2-7.
4. Urrutia G, Bonfill X. Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis. *Med Clin (Barc).* 2010;135:507-11.
5. Deshpande G, Rao S, Patole S, Bulsara M. Updated meta-analysis of probiotics for preventing necrotizing enterocolitis in preterm neonates. *Pediatrics.* 2010;125:921-30.