



ORIGINAL

Asociaciones de probióticos para la prevención de la enterocolitis necrosante y la reducción de la sepsis tardía y la mortalidad neonatal en recién nacidos pretérmino de menos de 1.500 g: una revisión sistemática



Benjamin James Baucells^a, Maria Mercadal Hally^b, Airam Tenesor Álvarez Sánchez^c y Josep Figueras Aloy^{c,*}

^a Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona, Campus Clínic, Barcelona, Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología y Medicina Preventiva, Universitat Autònoma de Barcelona, Cerdanyola del Vallès, Barcelona, España

^b Servicio de Neonatología, Hospital Clínic-Seu Maternitat, Barcelona, Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología y Medicina Preventiva, Universitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra, Cerdanyola del Vallès, Barcelona, España

^c Servicio de Neonatología, Hospital Clínic-Seu Maternitat, BCNatal, Universitat de Barcelona, Barcelona, España

Recibido el 2 de junio de 2015; aceptado el 27 de julio de 2015

Disponible en Internet el 21 de noviembre de 2015

PALABRAS CLAVE

Neonatos de muy bajo peso;
Enterocolitis necrosante;
Probióticos;
Prematuro;
Mortalidad;
Sepsis tardía

Resumen

Introducción: Los recién nacidos pretérmino y de muy bajo peso presentan mayor riesgo de enterocolitis necrosante (ENC) dado que su colonización a nivel intestinal se produce más tardíamente y es diferente respecto de los recién nacidos a término, además de presentar con mayor frecuencia otros factores favorecedores como isquemia intestinal. Se cree que los probióticos pueden modificar la microbiota y la respuesta inmunitaria de los recién nacidos, disminuyendo la incidencia de ENC.

Objetivo: Revisar los estudios realizados con diferentes probióticos y comparar diferentes combinaciones de estos para ver si es beneficiosa su administración de forma rutinaria en recién nacidos pretérmino de menos de 1.500 g para evitar la ENC, reducir la sepsis tardía y la mortalidad.

Material y métodos: Se llevó a cabo una revisión sistemática entre enero de 1980 y marzo del 2014, en MEDLINE, EMBASE y Cochrane Central Register of Controlled Trials. Se seleccionaron los estudios clínicos con recién nacidos prematuros de < 1.500 g y/o < 34 semanas, descartando aquellos con puntuaciones de Jadad menores de 4.

Resultados: Se seleccionaron 9 estudios, de 24 preseleccionados, con un total de 3.521 recién nacidos. Se observó que los probióticos reducen la incidencia de ENC (RR 0,39; IC del 95%, 0,26-0,57) y la mortalidad (RR 0,70; IC del 95%, 0,52-0,93). No se detectaron diferencias significativas con el placebo en la disminución de sepsis tardía (RR 0,91; IC del 95%, 0,78-1,96).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jfiguer@clinic.ub.es (J. Figueras Aloy).

Finalmente, cuando se analizan las distintas cepas, la combinación de 2 probióticos (*Lactobacillus acidophilus* con *Bifidobacterium bifidum*) demostró reducir la mortalidad de forma significativa comparada con otras combinaciones de probióticos (RR 0,32; IC del 95%, 0,15-0,66, NNT 20; IC del 95%, 12-50).

Conclusiones: Los probióticos son beneficiosos en cuanto a la prevención de ENC y reducen la mortalidad en pretérmino de menos de 1.500 g. Además, la combinación de 2 probióticos (*Lactobacillus acidophilus* con *Bifidobacterium bifidum*) presenta mayor beneficio. Dada la diferencia de composición de probióticos, son necesarios estudios aleatorizados comparando diferentes combinaciones de probióticos.

© 2015 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Very-low birth weight infants;
Necrotising enterocolitis;
Probiotics;
Premature infant;
Mortality;
Late-onset sepsis

Probiotic associations in the prevention of necrotising enterocolitis and the reduction of late-onset sepsis and neonatal mortality in preterm infants under 1,500 g: A systematic review

Abstract

Introduction and objective: Necrotising enterocolitis (NEC) is one of the most common and serious acquired bowel diseases a premature newborn can face. This meta-analysis was performed comparing different probiotic mixtures to ascertain their benefits as a routine tool for preventing necrotising enterocolitis and reducing late-onset sepsis and mortality in premature neonates of less than 1500 g.

Material and methods: A systematic review of randomised controlled trials, between January 1980 and March 2014, on MEDLINE, the Cochrane Central Register of Controlled Trials, together with EMBASE, was carried out. Studies with infants <1500 g or <34 weeks were selected, discarding those with Jadad scores lower than 4.

Results: 9 studies were selected for further investigation, pooling a total of 3521 newborns. Probiotics were found to reduce the NEC incidence (RR 0.39; 95%CI: 0.26-0.57) and mortality (RR 0.70; 95%CI: 0.52-0.93), with no difference to placebo regarding late-onset sepsis (RR 0.91; 95%CI: 0.78-1.06). Finally, when analysing the different strands, the use of a 2-probiotic combination (*Lactobacillus acidophilus* with *Bifidobacterium bifidum*) proved to be statistically significant in reducing all-cause mortality when compared to other probiotic combinations (RR 0.32; 95%CI: 0.15-0.66, NNT 20; 95%CI: 12-50).

Conclusions: Probiotics are a beneficial tool in the prevention of NEC and mortality in preterm neonates. Moreover, the combination of 2 probiotics (*Lactobacillus acidophilus* with *Bifidobacterium bifidum*) seems to produce the greatest benefits. However, due to the differences in probiotic components and administration, it would be wise to perform a randomised controlled trial comparing different probiotic mixtures.

© 2015 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La enterocolitis necrosante (ENC) es una de las patologías intestinales adquiridas más comunes y graves a las que se puede enfrentar un recién nacido. Aunque su etiología continúa siendo desconocida, se sospecha que es resultado de una combinación de necrosis vascular, sobrecrecimiento bacteriano y lesiones en la pared intestinal inmadura. Se supone que al daño isquémico o tóxico de la pared intestinal le sigue un sobrecrecimiento bacteriano cuyo sustrato proviene de la alimentación enteral, especialmente de bacterias que generan gases como el metano y el hidrógeno, produciendo gas intramural (neumatosis intestinal), que a su vez conduce a necrosis y gangrena intestinal y, finalmente,

a la perforación intestinal con peritonitis. En los últimos años ha ido asimismo ganando aceptación la teoría de que el sistema inmunitario del huésped también desempeña un papel fisiopatológico importante en el desarrollo de la ECN¹.

La ECN afecta predominantemente a recién nacidos pretérmino, con el 70-85% de los casos presentándose en recién nacidos de muy bajo peso (< 1.500 g) o con edades gestacionales por debajo de 32 semanas, mientras que solo un 10-25% de los casos se dan en recién nacidos a término o pretérmino tardíos. Cuanto menor es la edad gestacional, mayor es el riesgo de ECN. Un estudio realizado en una población de 11.072 recién nacidos de muy bajo peso (RNMBP) por la Red de Investigación Neonatal (Neonatal Research Network del National Institute of Child Health) establece una

incidencia global de ECN del 7% para el período 1999-2001². Otro estudio realizado entre los años 2003 y 2007 encuentra una prevalencia de ECN del 11% en recién nacidos muy pretérmino de entre 22 y 28 semanas de edad posmenstrual con pesos al nacer de 401 a 1.500 g³. La mortalidad global de la ECN es aproximadamente del 20-40%, disparándose al 90-100% en los casos más graves, que representan el 2-5% del total de los ingresos en unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN)⁴. Además, entre el 27 y el 63% de los lactantes afectados acaban siendo sometidos a cirugía⁵ y un tercio teniendo perforaciones intestinales, cuya complicación más común es el síndrome de intestino corto.

Los probióticos se pueden definir como microorganismos vivos que cuando se administran en cantidades adecuadas confieren un beneficio a la salud del huésped (OMS/FAO 2001). Los de uso más extendido pertenecen a los géneros *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, y *Lactobacillus rhamnosus* (*L. rhamnosus*) GG y *Bifidobacterium lactis* (*B. lactis*) son las cepas cuyo uso en humanos tiene más apoyo científico. Si bien no se conoce aún el origen de la microbiota humana, es importante reseñar que las diferencias posnatales dependen del tipo de parto, tipo de alimentación durante la gestación y de la microbiota materna⁶. Los lactantes sanos que reciben lactancia materna tienen una mayor cantidad de bifidobacterias, mientras que los que reciben lactancia artificial tienden a presentar una variedad mayor de microorganismos, como bifidobacterias, bacteroides, enterobacterias, estreptococos y *Clostridium* spp. La microbiota humana no se estabiliza hasta los 2 o 3 años de edad y aun entonces puede presentar modificaciones posteriores debido a la dieta, las enfermedades, el uso de antibióticos y el proceso de envejecimiento. En los últimos años, han aumentado los estudios y el uso en la práctica clínica de los probióticos. Algunos ejemplos de ello son su uso para la mejora de la función intestinal en la fibrosis quística, la reducción del sobrecrecimiento bacteriano⁷ o la reducción de la duración de la gastroenteritis aguda⁸.

Los RNMBP con riesgo aumentado de ECN tienen una colonización intestinal bacteriana diferente y la colonización bacteriana empieza más tarde que en recién nacidos a término normales⁹. Se piensa que los probióticos pueden modificar la microbiota y la respuesta inmunitaria del recién nacido, reduciendo el riesgo de ECN a través de varios mecanismos: competición directa por nutrientes y prebióticos, transformación de ciertos elementos presentes en el intestino en sustancias inhibitorias, producción de factores de crecimiento y vitaminas que promueven una microbiota sana, síntesis de bacteriocinas, competición por sitios de adhesión, incremento de la producción de IgA, incremento de la respuesta inmunitaria y reducción de la inflamación por la estimulación de linfocitos reguladores mediante la interleucina-10 y el factor de crecimiento transformante beta β ¹⁰⁻¹². A pesar de sus posibles beneficios, este tipo de intervenciones se vienen retrasando debido al riesgo teórico de sepsis bacteriana que podría suceder en RNMBP o recién nacidos pretérmino, especialmente en los de extremo bajo peso (< 1.000 g). No obstante, hay pocos datos que apoyen esta preocupación. Además, los recién nacidos que ingresan en una UCIN son sometidos a un amplio abanico de procedimientos que podrían alterar su microbiota: uso de antibióticos, modificaciones en la dieta, cateterización, etc.

El uso de probióticos ha sido analizado y estudiado por diversas sociedades científicas. Un ejemplo sería la Sociedad Española de Neonatología, que ofrece las siguientes recomendaciones¹³:

- En situaciones con alta incidencia local de enterocolitis se puede recomendar la suplementación con probióticos. Grado 1+.
- El uso de probióticos debería considerarse en el cuidado del prematuro ≤ 32 semanas de gestación y/o < 1.500 g, incluidos los menores de 1.000 g. Punto de buena práctica.
- El uso de probióticos implica una estrecha monitorización. Punto de buena práctica.
- Las evidencias existentes hacen que se prefiera el uso de una combinación de especies de *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*, ya que disminuyen la incidencia de enterocolitis, si bien se debe plantear cuál o cuáles son los probióticos más adecuados para cada situación, su dosis y la duración óptima de su administración. Punto de buena práctica.
- Iniciar lo antes posible su administración y mantenerla al menos 6 semanas o hasta el alta. Punto de buena práctica.
- No deberían administrarse probióticos en presencia de enterocolitis necrosante o patología intestinal. Punto de buena práctica.

Hasta la fecha, se han llevado a cabo pocos estudios comparando los efectos de cepas probióticas específicas, por separado o en combinación, en la ECN, la sepsis tardía y la mortalidad. El objetivo de este estudio es comparar diferentes mezclas de probióticos para la prevención de la ECN y la reducción de la incidencia de sepsis tardía y la mortalidad en recién nacidos pretérmino de menos de 1.500 g.

Métodos

Búsqueda de estudios

Con el fin de encontrar el máximo número posible de estudios asociando el uso de probióticos a la prevención de ECN, se llevó a cabo una búsqueda minuciosa de MEDLINE, el Registro Central Cochrane de Ensayos Controlados, y EMBASE. La búsqueda en la base de datos MEDLINE se llevó a cabo a través de PubMed (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed) utilizando los descriptores MeSH «neonate», «infant», «newborn», «probiotic» y «enterocolitis, necrotising». La búsqueda en EMBASE se realizó con el mismo método. Se tuvieron en consideración estudios realizados entre enero de 1980 y marzo del 2014.

También se efectuó una búsqueda manual de varios estudios y revisiones sistemáticas relevantes.

Selección de estudios

De entre todos los estudios disponibles se seleccionaron aquellos ensayos clínicos controlados aleatorizados que incluían resultados de ECN y recién nacidos de muy bajo peso (< 1.500 g) o de menos de 34 semanas de edad gestacional. Además, se descartaron los estudios que no proveían puntuaciones en la escala de evaluación de la calidad metodológica de Jadad, de 4 o más o sin aleatorización ciega (tabla 1). Finalmente, de los estudios restantes se

Tabla 1 Escala de Jadad

Ítem	Características	Puntuación
Aleatorización	Descrito como aleatorizado	1 punto
	Aleatorización correcta	1 punto más
	Aleatorización incorrecta	1 punto menos
Doble ciego	Descrito como doble ciego	1 punto
	Aleatorización correcta	1 punto más
	Aleatorización incorrecta	1 punto menos
Pérdidas de seguimiento y abandonos	Se presentan las razones para las pérdidas	1 punto

seleccionaron aquellos que tenían un grupo de control de recién nacidos no tratados con probióticos, y uno de recién nacidos tratados con probióticos bacterianos mezclados con leche materna, donada o artificial.

Riesgo de sesgo

Para reducir el riesgo de sesgo se examinaron todos los estudios empleando la escala de Jadad junto con los métodos estándar de la Cochrane Collaboration y del Neonatal Review Group. Se tuvieron en cuenta la información relativa al método de aleatorización, el enmascaramiento y la presentación de todos los resultados, así como las pérdidas y abandonos. Cuando faltó información, se extrajo de metaanálisis anteriores o se contactó con los autores.

Análisis estadístico y medida del efecto del tratamiento

Todos los datos se analizaron mediante protocolos estandarizados de metaanálisis. Para las variables resultado dicotómicas se calcularon el riesgo relativo (RR) y el número necesario a tratar (NNT), junto con sus intervalos de confianza (IC) del 95%. Para variables resultado continuas, se calcularon la diferencia mediana y la desviación estándar. La gravedad de la ECN se clasificó de acuerdo con los criterios modificados de Bell¹⁴. Solo se consideró la ECN grave (estadios II y III) en el análisis. Se consideró sepsis la positividad de cultivos de muestras de sangre o líquido cefalorraquídeo tomadas después de los 5 días de edad.

En la comparación de los efectos de las distintas cepas probióticas se calcularon inferencias para 1.000 neonatos por grupo y se efectuó el contraste usando la prueba de la chi al cuadrado, estimándose también los IC del 95%.

Resultados

Se seleccionó un total de 24 publicaciones para estudio adicional, de las que se eligieron 9 por su alta calidad y reducido riesgo de sesgo (fig. 1). Cabe mencionar la existencia de gran

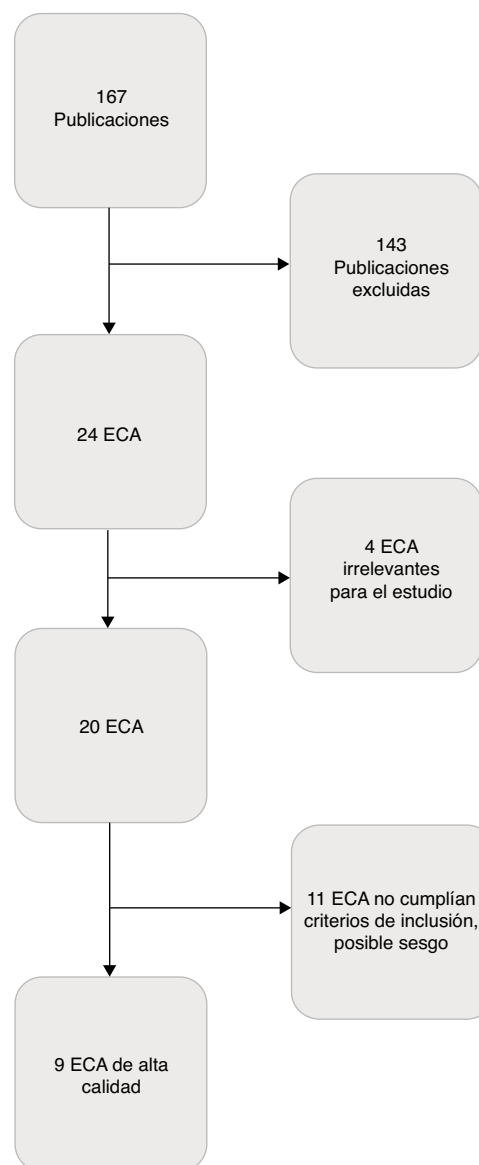


Figura 1 Diagrama de flujo del proceso de selección de estudios.

variabilidad en los ensayos clínicos en cuanto a sus criterios de inclusión, riesgo de ECN, tamaño muestral y dosis, tipo y duración de los probióticos administrados. Las características de estos ensayos se resumen en la tabla 2.

Efecto de los probióticos en la enterocolitis necrosante grave (estadio II-III)

Los 9 estudios incluían datos de ECN grave. Sumaban un total de 3.521 recién nacidos divididos en 2 grupos: el grupo probiótico y el grupo de control. El grupo probiótico contaba con un total de 1.756 neonatos, mientras el de control contaba con un total de 1.765 neonatos. Hubo una reducción estadísticamente significativa en el riesgo de desarrollar ECN en el grupo probiótico comparado con el de control (RR 0,39; IC del 95%, 0,26-0,57). El número necesario de recién nacidos a tratar con probióticos para prevenir un caso de ECN fue 33 (IC del 95%, 23-54) (tabla 3).

Tabla 2 Características de los estudios seleccionados para el metaanálisis

Ensayo	Peso al nacer y edad gestacional	Agentes probióticos	Dosificación y duración	Tipo de lactancia	Variable resultado principal
Dani et al., 2002 ¹⁵	< 1.500 g	<i>L. rhamnosus GG</i>	6 × 10 ⁹ UFC/24 h hasta el alta	Leche materna, donada o artificial	ITU, sepsis, ECN
Lin et al., 2005 ¹⁶	< 1.500 g	<i>L. acidophilus</i> y <i>B. infantis</i>	125 mg/kg 2 veces al día	Leche materna o donada	ECN, muerte
Lin et al., 2008 ¹⁷	< 34 semanas y < 1.500 g	<i>L. acidophilus</i> y <i>B. bifidum</i>	2 × 10 ⁹ UFC/24 h durante 6 semanas	Leche materna o artificial	ECN, muerte
Manzoni et al., 2009 ¹⁸	< 1.500 g	<i>L. rhamnosus GG</i>	6 × 10 ⁹ UFC/24 h durante 4 semanas	Leche materna, donada o artificial	Sepsis tardía
Rougé et al., 2009 ¹⁹	< 32 semanas y < 1.500 g	<i>L. rhamnosus GG</i> y <i>B. longum</i>	1 × 10 ⁹ UFC/24 h hasta el alta	Leche materna, donada o artificial	Nutrición enteral en el día 14
Samanta et al., 2009 ²⁰	< 34 semanas y < 1.500 g	<i>B. infantis</i> , <i>B. bifidum</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>B. longum</i>	2,5 × 10 ⁹ UFC/12 h hasta el alta	Leche materna	ECN, muerte, sepsis
Sari et al., 2010 ²¹	< 33 semanas y < 1.500 g	<i>L. sporogenes</i>	3,5 × 10 ⁸ UFC/24 h hasta el alta	Leche materna o artificial	ECN, muerte
Bragard et al., 2011 ²²	< 1.500 g	<i>L. casei</i> y <i>B. breve</i>	3,5 × 10 ⁷ -3,5 × 10 ⁹ UFC/24 h hasta que el lactante tuvo 30 días de edad	Leche materna, donada o artificial	ECN
Jacobs et al., 2013 ²³	< 32 semanas y < 1.500 g	<i>B. infantis</i> , <i>S. thermophilus</i> y <i>B. lactis</i>	1 × 10 ⁹ UFC/24 h hasta el alta	Leche materna o artificial	Sepsis tardía

Tabla 3 Probiótico vs. control, ECN grave (estadio II-III) en recién nacidos < 1.500 g

Estudios	ENC probiótico	ECN control	Riesgo relativo (IC del 95%)
Dani et al., 2002	4/295	8/290	0,49 (0,15-1,61)
Lin et al., 2005	2/180	10/187	0,21 (0,05-0,94)
Lin et al., 2008	4/217	14/217	0,29 (0,10-0,85)
Manzoni et al., 2009	0/151	3/153	0,05 (0,00-0,90)
Rougé et al., 2009	2/45	1/49	2,18 (0,2-23,21)
Samanta et al., 2009	5/91	15/95	0,34 (0,13-0,92)
Sari et al., 2010	6/110	9/111	0,12 (0,01-2,19)
Braga et al., 2011	0/119	4/112	0,10 (0,01-1,92)
Jacobs et al., 2013	11/548	24/551	0,56 (0,31-0,99)
Global	34/1.756	88/1.765	0,39 (0,26-0,57)
NNT	33 (23-54)		

Para estudiar si la cepa probiótica influía en la reducción de la ECN, se analizaron datos de Dani et al. (2002) y Manzoni et al. (2009) en comparación con Lin et al. (2005), y de Lin et al. (2008) en comparación con Samanta et al. (2009) y Jacobs et al. (2013). Los 2 primeros utilizaron *L. rhamnosus GG* (Bivos®), mientras que los 2 siguientes utilizaron *Lactobacillus acidophilus* (*L. acidophilus*) en combinación con *Bifidobacterium bifidum* (*B. bifidum*) (Infloran®). Por último, en los últimos 2 estudios se emplearon 3 o más probióticos (*Bifidobacterium infantis* [*B. infantis*], *Streptococcus thermophilus* [*S. thermophilus*],

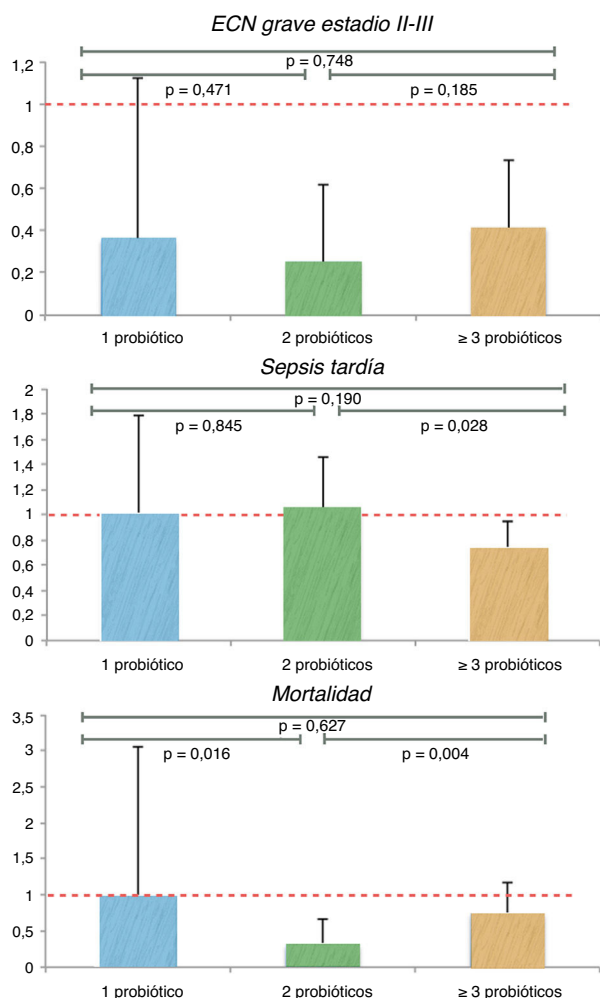
B. lactis, *B. bifidum*, *Bifidobacterium longum* [*B. longum*] y *L. acidophilus*).

En el análisis de los 3 grupos había 446 recién nacidos tratados con Bivos®, 397 con Infloran® y 639 con 3 o más probióticos. El primer grupo, tratado con un solo probiótico, no mostró una reducción estadísticamente significativa en la incidencia de ECN, mientras que el segundo grupo, con 2 probióticos, y el tercero, con 3 o más probióticos, mostraron reducciones significativas en el RR (tabla 4). En cuanto al NNT, el número más bajo correspondió al segundo grupo (NNT 22; IC del 95%, 14-54), seguido por el tercer grupo (NNT

Tabla 4 Diferencias asociadas a la cepa probiótica

	Probiótico	Control	Riesgo relativo (IC del 95%)	NNT (IC del 95%)
ECN (estadio II-III)				
Un probiótico (Bivos®)	4/446	11/443	0,36 (0,12-1,13)	-
2 probióticos (Infloran®)	6/397	24/404	0,26 (0,11-0,62)	22 (14-54)
≥ 3 probióticos	16/639	39/646	0,41 (0,23-0,73)	28 (17-75)
Mortalidad				
Un probiótico (Bivos®)	6/446	6/443	0,99 (0,32-3,06)	-
2 probióticos (Infloran®)	9/397	29/404	0,32 (0,15-0,66)	20 (12-50)
≥ 3 probióticos	31/639	42/646	0,74 (0,47-1,17)	-
Sepsis				
Un probiótico (Bivos®)	21/446	21/443	0,99 (0,55-1,79)	-
2 probióticos (Infloran®)	62/397	60/404	1,05 (0,76-1,46)	-
≥ 3 probióticos	85/639	117/646	0,73 (0,57-0,95)	21 (11-119)

28; IC del 95%, 17-75). Una vez inferidos al mismo número de casos, y tras aplicar la prueba de la chi al cuadrado, no surgieron diferencias estadísticamente significativas entre ellos (fig. 2).

**Figura 2** Gráficos.

Efecto de los probióticos en la sepsis tardía

Todas las publicaciones incluyen datos referentes a investigaciones de sepsis por medio de distintos cultivos, como por ejemplo de sangre, líquido cefalorraquídeo y líquido peritoneal, o de secreciones respiratorias, si las había. Había 1.756 recién nacidos en el grupo probiótico y 1.765 en el grupo de control. No se detectó una diferencia significativa en el RR entre estos pacientes (RR 0,91; IC del 95%, 0,78-1,06) (tabla 5). Se observó una ventaja discreta en el uso de 3 o más probióticos en comparación con otras combinaciones (RR 0,73; IC del 95%, 0,57-0,95). Estas diferencias se mantuvieron entre el grupo de 2 probióticos y el de 3 o más probióticos ($p = 0,028$) en la prueba de la chi al cuadrado (fig. 2).

Efecto de los probióticos en la mortalidad

Los datos sobre mortalidad por todas las causas se registraron en 9 de los ensayos controlados aleatorizados, con un total de 3.521 lactantes divididos entre el grupo probiótico ($n = 1.756$) y el grupo de control ($n = 1.765$). También se registró una reducción estadísticamente significativa en la mortalidad por todas las causas (RR 0,70; IC del CI 95%, 0,52-0,93). El NNT para prevenir una muerte por cualquier causa fue 53 (IC del 95%, 30-238).

Al analizar la mortalidad asociada a la ECN, se observó que solo se informó sobre ella en 4 de los 9 ensayos. Se estudió a un total de 2.339 lactantes que se clasificaron en los grupos probiótico ($n = 1.170$) y de control ($n = 1.169$). En esta ocasión, la mortalidad asociada a la ECN fue menor en el grupo probiótico, una reducción que resultó estadísticamente significativa (RR 0,35; IC del 95%, 0,14-0,89) (tabla 6).

También se tuvieron en cuenta las diferencias asociadas a las cepas (tabla 4). El segundo grupo, con 2 probióticos, mostró una reducción en el RR de mortalidad que fue significativa en comparación con otros grupos (RR 0,32; IC del 95%, 0,15-0,66). El número de neonatos necesario a tratar para el grupo con Infloran® fue de 20 (IC del 95%, 12-50). Tras igualar los números de casos y aplicar la prueba de la chi al cuadrado, se observó una diferencia estadísticamente

Tabla 5 Sepsis con cultivo positivo en probiótico vs control

Estudios	Sepsis probiótico	Sepsis control	Riesgo relativo (IC del 95%)
Dani et al., 2002	14/295	12/290	1,15 (0,54-2,44)
Lin et al., 2005	22/180	36/187	0,63 (0,39-1,04)
Lin et al., 2008	40/217	24/217	1,67 (1,04-2,67)
Manzoni et al., 2009	7/151	9/153	0,27 (0,12-0,60)
Rougé et al., 2009	15/45	13/49	1,26 (0,67-2,34)
Samanta et al., 2009	13/91	28/95	0,48 (0,27-0,87)
Sari et al., 2010	29/110	26/111	1,13 (0,71-1,78)
Braga et al., 2011	40/119	42/112	0,90 (0,63-1,27)
Jacobs et al., 2013	72/548	89/551	0,81 (0,61-1,08)
Global	252/1.756	279/1.765	0,91 (0,78-1,06)

Tabla 6 Mortalidad de probiótico vs. control

<i>Todas las causas</i>			
Estudios	Muertes probiótico	Muertes control	Riesgo relativo (IC del 95%)
Dani et al., 2002	0/295	2/290	0,20 (0,01-4,08)
Lin et al., 2005	7/180	20/187	0,36 (0,16-0,84)
Lin et al., 2008	2/217	9/217	0,22 (0,05-1,02)
Manzoni et al., 2009	6/151	4/153	0,56 (0,21-1,45)
Rougé et al., 2009	2/45	4/49	0,54 (0,10-2,83)
Samanta et al., 2009	4/91	14/95	0,30 (0,10-0,86)
Sari et al., 2010	3/110	3/111	0,76 (0,17-3,30)
Braga et al., 2011	26/119	27/112	0,91 (0,46-1,45)
Jacobs et al., 2013	27/548	28/551	0,97 (0,58-1,62)
Global	77/1.756	111/1.765	0,70 (0,52-0,93)
NNT (IC del 95%)	53 (30-238)		
<i>Mortalidad ECN</i>			
Dani et al., 2002	0/295	2/290	0,20 (0,01-2,75)
Lin et al., 2008	2/217	3/217	0,67 (0,11-3,95)
Sari et al., 2010	0/110	1/111	0,34 (0,01-8,17)
Jacobs et al., 2013	4/548	11/551	0,37 (0,12-1,14)
Global	6/1.170	17/1.169	0,35 (0,14-0,89)
NNT (IC del 95%)	106 (58-702)		

significativa entre los distintos grupos, entre 2 probióticos y un probiótico ($p = 0,016$) y también en comparación con 3 o más probióticos ($p = 0,004$) (fig. 2).

Discusión

Aunque se han publicado estudios sistemáticos y revisiones de calidad que apoyan el uso correcto de probióticos para la prevención de la ECN, el uso de probióticos a nivel mundial no está aún realmente implantado. Para proporcionar datos adicionales que apoyen el uso de probióticos como estrategia clínica para prevenir la ECN, el metaanálisis incluyó únicamente estudios de alta calidad sobre la base de los procesos de asignación oculta y enmascaramiento. Así, tras preseleccionar 24 estudios, finalmente solo se consideraron adecuados para el análisis 9 de ellos, ya que habían empleado métodos apropiados de asignación oculta y enmascaramiento y además proporcionaban datos sobre todos los factores que influyen en la incidencia de la ECN.

Por lo que respecta a los criterios de selección del estudio, se seleccionó a los recién nacidos de menos de 34 semanas o con pesos por debajo de 1.500g por su mayor riesgo de presentar ECN. Además, casi todos los estudios contemplaron estos mismos grupos de edad/peso por las razones mencionadas. Por otra parte, va a registrarse un incremento en el número de nacidos pretérmino, especialmente en países en los que la edad materna está aumentando y con un uso creciente de métodos de reproducción asistida. En estas circunstancias, parece importante prestar una atención especial al grupo con mayor riesgo de ECN, para el que sería muy importante encontrar un método preventivo. En los nacidos a término o los pretérmino tardíos la incidencia de ECN es significativamente menor, lo que quiere decir que los costes de prevenir un caso de ECN superarían con mucho a los posibles riesgos asociados con la ECN. Además, el uso profiláctico de probióticos no podría dar resultados positivos. Para evaluar el riesgo de sesgo se empleó la escala de Jadad, ya que está reconocida como un buen método para reducir el sesgo de enmascaramiento, en

combinación con otros, y aumenta la calidad estadística de revisiones sistemáticas y metaanálisis²⁴. Además de aplicar la escala de Jadad, se tuvieron en consideración los métodos estándar de la Cochrane Collaboration y del Neonatal Review Group, ya que esta institución goza de un amplio reconocimiento por su rigor científico y en investigación²⁵.

Al considerar el efecto de los probióticos en la prevención de la ECN en la práctica, se pone de manifiesto la existencia de una reducción en la ECN grave, lo que coincide con muchos otros metaanálisis y estudios existentes^{5,26-31}, así como una reducción de la mortalidad, sin que haya efecto alguno en la sepsis tardía: ni reducción ni aumento (la sepsis tardía es el riesgo más temido en la administración de este tipo de medidas profilácticas). Aunque el NNT para prevenir un caso de ECN es relativamente grande (33) y el número necesario para prevenir la muerte en neonatos es incluso mayor (53), estos han de contemplarse teniendo en consideración el aumento del número de nacimientos prematuros, lo elevado de los costes asociados a un episodio de ECN y el fácil manejo y bajo coste de los probióticos. En cualquier caso, dada la alta morbilidad de la ECN, ¿no sería poco ético privar a los neonatos de esta medida tan económica? En el futuro, sería preferible que los ensayos se centrasen en el efecto de distintas cepas de probióticos con objeto de identificar la mejor combinación posible para estos pacientes. En esta línea, en el metaanálisis aquí presentado se analizan y documentan las diferencias asociadas a las cepas. Aunque no se detectó la existencia de diferencias en la reducción de la incidencia de la ECN entre los distintos probióticos, sí se observó un beneficio claro en la reducción de la mortalidad con la administración de 2 probióticos en combinación (*L. acidophilus* y *B. bifidum*) comparada con la de 3 o más probióticos (*B. infantis*, *S. thermophilus*, *B. lactis*, *B. bifidum*, *B. longum* y *L. acidophilus*) o solamente uno (*L. rhamnosus* GG). Al centrar el análisis en la sepsis tardía, la combinación de 3 o más probióticos demostró ser beneficiosa en comparación con las demás opciones. Por consiguiente, tanto la combinación de 2 probióticos como la de 3 o más probióticos serían beneficiosas para los lactantes, la primera especialmente en relación con la mortalidad y la segunda a la sepsis tardía.

En cuanto a la dosis de probióticos, es importante alcanzar una masa óptima de probióticos para que sobrevivan y colonicen el intestino proliferando en cantidades adecuadas, de modo que proporcionen beneficios a la salud. La evidencia disponible indica que para lograrlo las dosis han de contener un mínimo de 10^6 a 10^7 unidades formadoras de colonias por cada gramo de producto³²⁻³⁴.

Finalmente, en lo que respecta a sus fortalezas y limitaciones, este es el primer metaanálisis que estudia los distintos compuestos y mezclas de probióticos disponibles y el primero en averiguar si hay una mezcla o compuesto cuya actuación sea superior en comparación con el resto. No obstante, ni la mezcla de probióticos ni la duración de su administración fueron siempre las mismas, lo que reduce la certeza de los resultados. Además, en algunos casos, aunque la asignación oculta y el enmascaramiento se realizaron correctamente, hubo una diferencia considerable entre ambos grupos en la edad al nacimiento, un factor fundamental en el riesgo de desarrollar ECN, lo que hace difícil determinar si la reducción en el RR se debía a los probióticos o simplemente a que la madurez difería entre ambos

grupos. Otros estudios, aunque correctos, tenían un análisis de datos pobre y no aportaban información sobre el tipo de alimentación recibida por los lactantes, o algunos factores de riesgo o preventivos en relación con la ECN. Cabe asimismo destacar que ninguno de los estudios había evaluado el efecto de los probióticos en recién nacidos de extremado bajo peso (< 1.000 g) en los que el riesgo de sepsis tardía podría ser mayor.

Para concluir, ha quedado demostrada la utilidad de los probióticos para prevenir la enterocolitis grave en neonatos prematuros, y los datos apuntan a la combinación de *L. acidophilus* y *B. bifidum* como la más eficaz para la reducción de mortalidad por todas las causas. Por lo tanto, los probióticos deberían administrarse de manera rutinaria a todos los neonatos de alto riesgo. En aquellos casos en los que se cuestione su seguridad, se podría continuar el uso de probióticos dentro de un marco de investigación que no requiera necesariamente estudios de comparación con placebo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Sharma R, Hudak M. A clinical perspective of necrotising enterocolitis: Past, present, and future. *Clin Perinatol*. 2013;40:27-51.
- Guillet R, Stoll BJ, Cotten CM, Gantz M, McDonald S, Poole WK, et al. Association of H2-blocker therapy and higher incidence of necrotising enterocolitis in very low birth weight infants. *Pediatrics*. 2006;117:e137-42.
- Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*. 2010;126:443-56.
- Waffarn F. Necrotising enterocolitis and spontaneous intestinal perforation. En: Gomella TL, Eyal F, Zenk K, editores. *Management, procedures, on-call problems, diseases and drugs*. 5th ed. New York: Neonatology; 2004. p. 482-7.
- Alfaleh K, Anbrees J, Bassler D, al-Kharfi T. Probiotics for prevention of necrotising enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011;(Issue 3.). Art No: CD005496.
- López Moriana C, Mach N. Influencia de la gestación, el parto y el tipo de lactancia sobre la microbiota intestinal del neonato. *Acta Pediatr Esp*. 2014;72:37-44.
- Infante D, Redecillas S, Torrent A, Segarra O, Maldonado M, Gartner L, et al. Improvement of intestinal function in cystic fibrosis patients using probiotics. *An Pediatr*. 2008;69:501-5.
- Gutiérrez P, Polanco I. An evidence based Iberic-Latin American guideline for acute gastroenteritis management in infants and preschoolers. *An Pediatr*. 2010;72:220, e1- e20.
- Goldmann DA, Leclair J, Macone A. Bacterial colonisation of neonates admitted to an intensive care environment. *J Pediatr*. 1978;93:288-93.
- O'Toole PW, Cooney JC. Probiotic bacteria influence the composition and function of the intestinal microbiota. *Interdiscip Perspect Infect Dis*. 2008;85:1752.
- Rijkers GT, Bengmark S, Enck P, Haller D, Herz U, Kalliomaki S, et al. Guidance for substantiating the evidence for beneficial effects of probiotics: Current status and recommendations for future research. *J Nutr*. 2010;140:6715-65.
- ILSI Europe. *ILSI Europe concise monograph on nutrition and immunity in man*. 2nd ed. Brussels: ILSI; 2011.

13. Narbona López E, Uberos Fernández J, Armada Maresca MI, Couce Pico ML, Rodríguez Martínez G, Saenz de Pipaon M, Grupo de Nutrición y Metabolismo Neonatal. Sociedad Española de Neonatología: recomendaciones y evidencias para la suplementación dietética con probióticos en recién nacidos de muy bajo peso al nacer. *An Pediatr*. 2014;81:397, e1- 8.
14. Kliegman RM, Walsh MC. Neonatal necrotising enterocolitis: Pathogenesis, classification, and spectrum of disease. *Curr Probl Pediatr*. 1987;17:243-88.
15. Dani C, Biadaioli R, Bertini G, Martelli E, Rubaltelli F. Probiotics feeding in prevention of urinary tract infections, bacterial sepsis and necrotising enterocolitis in preterm infants. A prospective double-blind study. *Biol Neonate*. 2002;82:103-8.
16. Lin HC, Su BH, Chen AC, Lin TW, Tsai CH, Yeh TF, et al. Oral probiotics reduce the incidence and severity of necrotising enterocolitis in very low birth weight infants. *Pediatrics*. 2005;115:1-4.
17. Lin HC, Hsu CH, Chen HL, Chung MY, Hsu JF, Lien RI, et al. Oral probiotics prevent necrotising enterocolitis in very low birth weight preterm infants: A multicentre, randomised, controlled trial. *Pediatrics*. 2008;112:693-700.
18. Manzoni P, Rinaldi M, Cattani S, Pagni L, Romero MG, Messner H, et al. Bovine lactoferrin supplementation for prevention of late-onset sepsis in very low-birth-weight neonates: A randomised controlled trial. *JAMA*. 2009;302:1421-8.
19. Rougé C, Piloquet H, Butel MJ, Berger B, Rochat F, Ferraris L, et al. Oral supplementation with probiotics in very low-birth-weight preterm infants: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2009;89:1828-35.
20. Samanta M, Sarkar M, Ghosh P, Ghosh J, Sinha M, Chatterjee S. Prohylactic probiotics for prevention of necrotising enterocolitis in very low birth weight newborns. *J Trop Pediatr*. 2009;55:128-31.
21. Sari FN, Dizdar EA, Oguz S, Erdevé O, Uras N, Dilmen U. Oral probiotics: *Lactobacillus sporogenes* for prevention of necrotising enterocolitis in very low-birth-weight infants: A randomised, controlled trial. *Eur J Clin Nutr*. 2011;65:434-9.
22. Braga T, Pontes da Silva G, Cabral de Lira P, Lima M. Efficacy of *Bifidobacterium breve* and *Lactobacillus casei* oral supplementation on necrotizing enterocolitis in very-low-birth-weight preterm infants: A double-blind, randomized, controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2011;93:81-6.
23. Jacobs S, Tobin J, Opie G, Donath S, Tabrizi S, Pirota M, et al. Probiotic effects on late-onset sepsis in very preterm infants: A randomised controlled trial. *Pediatrics*. 2013;132:1055-62.
24. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomised clinical trials: Is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17:1-12.
25. Cochrane Neonatal Group. Neonatal.Cochrane.org [Internet]. The Cochrane Collaboration. [28 Jan 2010; consultado 22 Dec 2014]. Disponible en: <http://neonatal.cochrane.org>.
26. Marques W, Toyama F, Mota R, Pereira F, Esteves V, Alexander D. Effectiveness of probiotics in the prophylaxis of necrotising enterocolitis in preterm neonates: A systematic review and meta-analysis. *J Pediatr (Rio J)*. 2013;89:18-24.
27. AlFaleh K, Anabrees J, Bassler D. Probiotics reduce the risk of necrotising enterocolitis in preterm infants: A meta-analysis. *Neonatology*. 2010;97:93-9.
28. Deshpande G, Rao S, Patole S, Bulsara M. Updated Meta-analysis of probiotics for preventing necrotising enterocolitis in preterm neonates. *Pediatrics*. 2010;125:921-30.
29. Wang Q, Dong J, Zhu Y. Probiotic supplement reduces risk of necrotising enterocolitis and mortality in preterm very-low-birth weight infants: An updated meta-analysis of 20 randomised, controlled trials. *J Pediatr Surg*. 2012;47:241-8.
30. Mihatsch WA, Braegger CP, Decsi T, Kolacek S, Lanzinger H, Mayer B, et al. Critical systematic review of the level of evidence for routine use of probiotics for reduction of mortality and prevention of necrotizing enterocolitis and sepsis in preterm infants. *Clin Nutr*. 2012;31:6-15.
31. Gonzalez J, Gonzalez M. Probióticos y enterocolitis necrotizante del prematuro; to NEC or not to NEC? Esta es la pregunta. *Nutr Hosp*. 2013;28:2115-23.
32. Deshpande G, Rao S, Keil A, Patole S. Evidence-based guidelines for use of probiotics in preterm neonates. *BMC Medicine*. 2011;9:92.
33. Kosin B, Rakshit S. Microbial and processing criteria for production of probiotics: A review. *Food Technol Biotechnol*. 2006;44:371-9.
34. Galdeano CM, Perdigón G. Role of viability of probiotic strains in their persistence in the gut and in mucosal immune stimulation. *J Appl Microbiol*. 2004;97:673-81.