



istockphoto | Thinkstock

Probióticos: importancia para el prematuro

Introducción

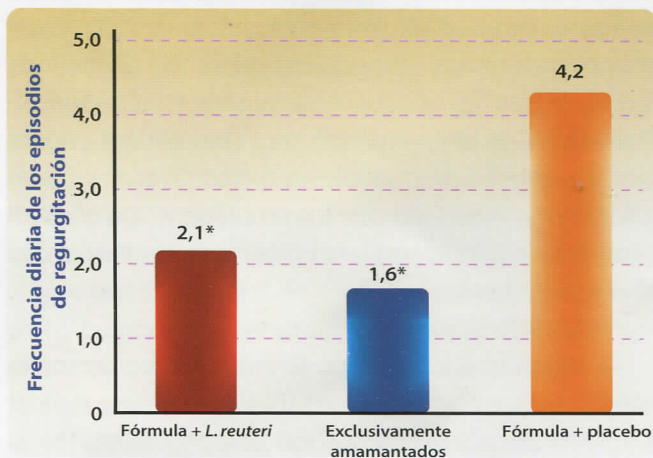
La prematuridad se asocia con trastornos fisiológicos del tracto gastrointestinal que dificultan su maduración y facilitan el desarrollo de infecciones invasivas. Por ejemplo, la función de la barrera gastrointestinal del prematuro está subdesarrollada, lo que facilita el paso potencial de bacterias patógenas desde la luz intestinal hacia los tejidos intestinales y el torrente sanguíneo^[1]. Además, la motilidad gastrointestinal y la capacidad gástrica son muy reducidas en el prematuro, lo que limita significativamente el volumen alimentario y el vaciamiento gástrico^[1]. Notablemente, los prematuros manejados en la unidad de cuidado intensivo neonatal (UCIN) desarrollan una microbiota diferente de la del recién nacido amamantado, debido a factores como menor exposición a la microbiota materna, exposición a los microorganismos que colonizan las UCIN, administración de antibióticos y retraso de la alimentación enteral^[1]. Esto puede tener gran importancia, ya que la microbiota intestinal participa activamente en el desarrollo y mantenimiento de las funciones del tracto gastrointestinal a través de la liberación de mediadores químicos, la fermentación de nutrientes, la liberación de factores neuroendocrinos y el estímulo del sistema inmune local^[2]. De hecho, la microbiota intestinal es esencial para el desarrollo normal del tejido linfoide asociado al intestino^[2]. La demostración de que los probióticos mejoran la producción de citocinas, aumentan la actividad fagocítica y fortalecen la función de barrera de la mucosa intestinal, todo lo cual reduce la permeabilidad intestinal y promueve su crecimiento^[1], ha fomentado el estudio de los efectos benéficos de los probióticos en la salud del prematuro. Este artículo presenta parte de la información científica disponible.

Efectos sobre la motilidad gastrointestinal y la tolerancia a los alimentos

En un estudio prospectivo, aleatorizado y doble ciego, Indrio y sus colegas evaluaron los efectos de la administración de probióticos sobre la tolerancia alimentaria, el hábito intestinal y el patrón de la motilidad gástrica en prematuros^[2]. Se reclutaron 30 prematuros sanos, adecuados para la edad gestacional, con puntaje APGAR normal y con 3 a 5 días de vida, de los cuales 10 fueron exclusivamente amamantados y 20 fueron alimentados con una fórmula estándar y asignados al azar a recibir *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 (10^8 unidades formadoras de colonias [UFC]) o placebo una vez al día durante 30 días.

La evaluación llevada a cabo durante los últimos siete días del periodo de tratamiento mostró que en los prematuros alimentados con fórmula + *L. reuteri* los episodios diarios de regurgitación tuvieron una frecuencia significativamente menor en comparación con los alimentados con fórmula + placebo y semejante en comparación con los exclusivamente amamantados (**Figura 1**). La duración de los episodios de llanto fue significativamente menor en los grupos alimentados con fórmula + *L. reuteri* (32 ± 6 minutos/día; $p < 0,01$) y leche materna (66 ± 11 minutos/día; $p < 0,05$), en comparación con el grupo alimentado con fórmula + placebo (88 ± 16 minutos/día). La tasa de vaciamiento gástrico fue significativamente mayor en los grupos con fórmula + *L. reuteri* y con leche materna, en comparación con el grupo con fórmula + placebo ($p < 0,001$ y $p = 0,04$, respectivamente). El número de eva-

Figura 1. Efecto de la administración de un probiótico sobre la frecuencia de la regurgitación en prematuros.



* $p < 0,01$ frente al grupo con fórmula + placebo
Adaptado de [2]

luaciones intestinales fue significativamente mayor en los grupos con fórmula + *L. reuteri* y leche materna que en el grupo con fórmula + placebo (ambas $p < 0,05$). El área antral en ayunas, un parámetro que guarda correlación directa con la regurgitación, fue significativamente menor en los grupos con fórmula + *L. reuteri* y con leche materna, en comparación con el grupo con fórmula + placebo ($p < 0,001$ y $p = 0,003$, respectivamente). La ganancia de peso y la actividad eléctrica gástrica fueron semejantes en los tres grupos y no se observaron eventos adversos en ninguno de ellos^[3].

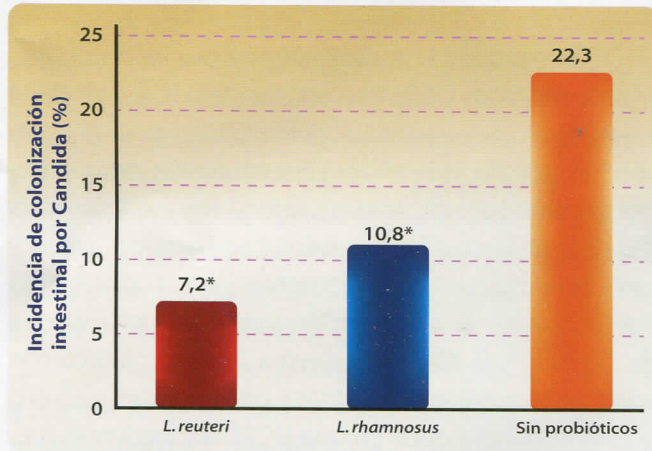
En opinión de los autores, estos resultados demuestran los beneficios potenciales de los probióticos sobre las variables clínicas y fisiológicas relacionadas con la función gastrointestinal en los prematuros. Los prematuros que recibieron *L. reuteri* tuvieron parámetros de tolerancia alimentaria, hábito intestinal, duración del llanto y vaciamiento gástrico significativamente mejores, en comparación con los que recibieron placebo y comparables con los de los niños alimentados exclusivamente con leche materna^[2].

Prevención de la colonización por *Candida*

Debido a que la candidemia está creciendo progresivamente en las UCIN, con una incidencia estimada de 1,6-9,0% en los prematuros de muy bajo peso al nacer (<1.500 g) y de 15% en los prematuros de peso extremadamente bajo al nacer (<1.000 g), Romeo y sus colegas diseñaron un estudio clínico prospectivo y aleatorizado para evaluar si la suplementación con probióticos puede reducir la colonización intestinal por especies de *Candida*^[3]. El estudio incluyó a 259 prematuros con edad gestacional <37 semanas y peso al nacer <2.500 g que fueron internados en una UCIN. Los pacientes fueron asignados al azar a recibir *L. reuteri* ATCC 55730 (10^8 UFC), *Lactobacillus rhamnosus* ATCC 53103 (6×10^9 UFC) o ningún probiótico. El tratamiento se administró diariamente hasta las 6 semanas de vida o hasta el egreso de la UCIN.

En la población global del estudio y en los prematuros con más de 1.500 g, el grupo con *L. reuteri* tuvo una incidencia significativamente menor de síntomas gastrointestinales y significativamente menos días de nutrición parenteral, de tratamiento antibiótico y de hospitalización, en comparación con los que recibieron *L. rhamnosus* y con los que no recibieron probiótico (todas las $p < 0,05$). En los prematuros con menos de 1.500 g, el grupo con *L. reuteri* tuvo significativamente menos días de nutrición parenteral, de tratamiento antibiótico y de hospitalización, en comparación con los que recibieron *L. rhamnosus* (todas las $p < 0,05$). La incidencia de colonización intestinal por especies de *Candida* fue significativamente mayor en el grupo sin probióticos, en comparación con los grupos que recibieron probióticos (Figura 2). Aunque la diferencia no alcanzó significación estadística, sólo se observó una infección micótica en cada grupo con probióticos,

Figura 2. Incidencia de colonización por especies de *Candida* en prematuros hospitalizados en una UCIN y tratados con o sin probióticos.



*p <0,05 frente al grupo sin probióticos
Adaptado de [3]

mientras que en el grupo sin probióticos se observaron cuatro de dichas infecciones^[3].

En opinión de los autores, este estudio demostró la eficacia de los probióticos en la prevención de la colonización intestinal por especies de *Candida* y en la reducción de los síntomas intestinales en los prematuros^[3].

Prevención de la enterocolitis necrosante

La enterocolitis necrosante (ECN) es la principal causa de morbilidad en la UCIN y afecta principalmente a los prematuros, con una incidencia aproximada de 2-5% en todos los prematuros y de >10% en aquellos con peso <1.500 g al nacer^[4]. Alrededor de 30-50% de los prematuros con ECN requieren cirugía, cerca de 30% de ellos fallecen y los sobrevivientes tienen un alto riesgo de secuelas^[5]. Debido a la colonización retrasada del intestino del prematuro por especies de bifidobacterias

y lactobacilos, los probióticos han sido propuestos como una medida para cambiar el patrón de colonización intestinal, evitar el crecimiento excesivo de microorganismos patógenos, aumentar la tolerancia alimentaria, reducir la permeabilidad intestinal y mejorar las funciones defensivas del intestino^[4]. Una abrumadora evidencia, proveniente de múltiples estudios clínicos y meta-análisis^[6-8], ha mostrado que los probióticos son eficaces para reducir la incidencia de ECN severa y la mortalidad en los prematuros.

Deshpande y sus colegas llevaron a cabo un meta-análisis de 11 estudios clínicos (N = 2.176) para evaluar el efecto de la suplementación con probióticos en la prevención de la ECN en prematuros de muy bajo peso al nacer^[6]. Se incluyeron sólo estudios aleatorizados y controlados que hubieran evaluado la suplementación enteral con probióticos iniciada en los primeros 10 días de vida y mantenida durante siete días o más en prematuros (<34 semanas de edad gestacional) de muy bajo peso al nacer (<1.500 g). La variable principal fue la incidencia de sepsis severa (grado ≥ 2) y la seguridad en términos de la incidencia de sepsis con hemocultivo positivo causada por cualquier microorganismo, incluyendo el probiótico administrado. La proporción de prematuros que desarrollaron ECN grado ≥ 2 fue significativamente menor en el grupo con probióticos (2,37%) que en el grupo sin probióticos (6,56%), para una reducción del riesgo de 65% (riesgo relativo [RR] 0,35; IC 95% 0,23 a 0,55; p <0,00001). El riesgo de mortalidad por cualquier causa se redujo en 58% en el grupo con probióticos (RR 0,42; IC 95% 0,29 a 0,62; p <0,00001). A partir de estos datos, el número a tratar fue de 25 para prevenir un caso de ECN y de 20 para prevenir una muerte por cualquier causa. El tiempo necesario para alcanzar una alimentación enteral plena (120-150 ml/kg/día) fue 5,03 días menor en el grupo con probióticos (IC 95% -5,62 a -4,44; p <0,0001). Los análisis de sensibilidad confirmaron los resultados del análisis principal. En cuanto a la seguridad, no hubo diferencias significativas en la incidencia

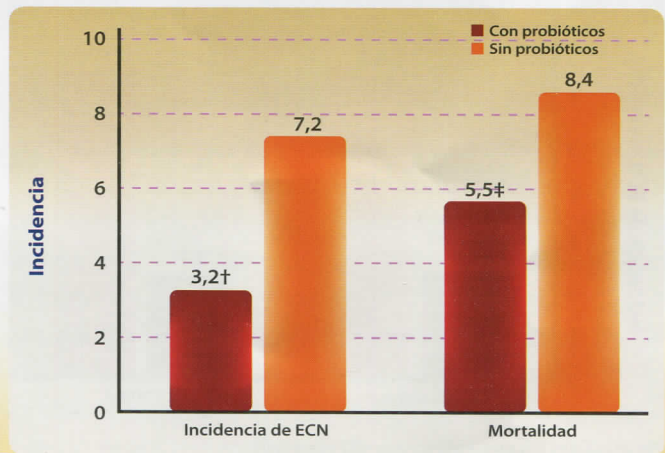
de sepsis entre los prematuros que recibieron o no probióticos. En opinión de los autores, estos resultados confirman los beneficios dramáticos de la suplementación con probióticos en la reducción del riesgo de muerte y de ECN en los prematuros de muy bajo peso al nacer. Los autores consideraron, además, que debido a que estos resultados son muy robustos (estudios de alta calidad metodológica, efecto clínico de gran tamaño, consistencia entre los diversos estudios, valores de p extremadamente bajos, intervalos de confianza estrechos, ausencia de heterogeneidad estadística), los probióticos deberían ofrecerse como terapia de rutina para los prematuros.

Más recientemente, Bernardo y sus colegas llevaron a cabo una revisión sistemática y metanálisis de 11 estudios clínicos aleatorizados y controlados de fase III, llevados a cabo en prematuros nacidos con <34 semanas de edad gestacional y/o un peso <1.500 g y que recibieron la adición de probióticos a la alimentación enteral con leche materna y/o fórmula^[7]. En total, el metanálisis incluyó una población de 2.887 pacientes (1.431 con probióticos y 1.456 controles). La variable principal fue la incidencia de sepsis severa (grado ≥ 2). Los resultados mostraron que la incidencia de ECN grado ≥ 2 fue significativamente menor en el grupo con probióticos que en los controles (3,2% frente a 7,2%, respectivamente; $p < 0,001$; **Figura 3**). También la tasa de mortalidad fue significativamente menor en el grupo con probióticos que en los controles (5,5% frente a 8,4%, respectivamente; $p < 0,002$; **Figura 3**). A partir de estos datos, el número necesario a tratar fue de 25 para prevenir un caso de ECN y de 34 para prevenir una muerte. Se observó una tendencia hacia la reducción de la incidencia de sepsis en el grupo con probióticos, en comparación con el grupo sin probióticos (17,9% frente a 20,6%, respectivamente; $p = 0,05$). Los prematuros que recibieron probióticos tuvieron una reintroducción de la alimentación oral en promedio tres días antes que los que no recibieron probióticos ($p < 0,001$). En los estudios que reportaron la duración de la hospitalización, ésta fue en promedio seis días menor en el grupo con probióticos

que en el grupo sin probióticos ($p < 0,001$). En opinión de los autores, estos resultados muestran consistentemente que la administración enteral de probióticos reduce la incidencia de casos severos de ECN, la tasa de mortalidad y la incidencia de sepsis en los prematuros y se asocia con reducción del tiempo necesario para reintroducir la alimentación oral y con la disminución de la estancia hospitalaria.

Los efectos preventivos de los probióticos contra la ECN en los prematuros también han sido evaluados recientemente por un metanálisis de la organización Cochrane^[8]. Se incluyeron 16 estudios clínicos ($N = 2.842$) controlados y aleatorizados que compararon la administración de probióticos con administrar placebo o no administrar probióticos en prematuros nacidos con edad gestacional <37 semanas y/o peso <2.500 g. Las variables principales fueron la incidencia de ECN severa (grado ≥ 2) y la incidencia de sepsis nosocomial. Los resultados mostraron que la incidencia de ECN grado

Figura 3. Incidencia de enterocolitis necrosante y mortalidad prematuros* tratados con o sin probióticos – Resultados de un metanálisis.



*<34 semanas y/o <1.500 g al nacer. † $p < 0,001$ y ‡ $p < 0,002$ frente al grupo sin probióticos.

Adaptado de [7]

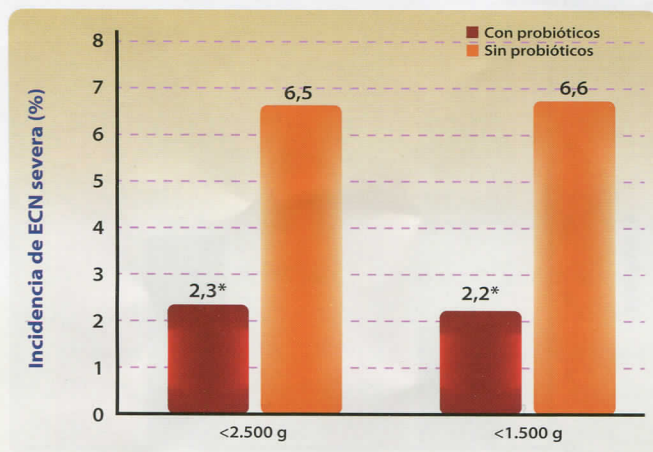
≥ 2 fue significativamente menor en el grupo con probióticos que en el grupo sin probióticos, tanto en la población global de prematuros (2,3% frente a 6,5%, respectivamente; RR 0,35; IC 95% 0,24 a 0,52; $p < 0,00001$) como en los prematuros con peso al nacer < 1.500 g (2,2% frente a 6,6%, respectivamente; RR 0,34; IC 95% 0,23 a 0,50; $p < 0,00001$; **Figura 4**). La mortalidad global y la mortalidad por ECN fueron significativamente menores en el grupo con probióticos (**Figura 5**). No se observaron diferencias significativas en la incidencia de sepsis y ninguno de los estudios analizados reportó casos de infección sistémica por los probióticos usados. Tampoco se observaron diferencias significativas en la ganancia de peso entre los dos grupos. El grupo con probióticos tuvo una estancia hospitalaria 6,08 días menor y requirió 4,28 días menos para alcanzar la alimentación enteral plena. Los autores concluyeron que los resultados del metanálisis muestran que la admi-

nistración enteral de probióticos reduce la incidencia de ECN, la mortalidad global y la mortalidad por ECN en los prematuros y que a partir de esta evidencia se requiere un cambio en la práctica clínica.

Los probióticos no afectan el crecimiento ni el neurodesarrollo del prematuro

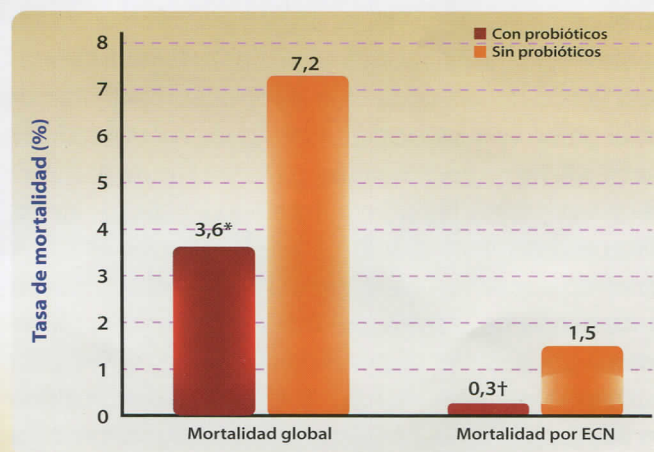
El crecimiento a largo plazo de los prematuros de muy bajo peso al nacer tratados con probióticos se evaluó recientemente en un estudio prospectivo de 221 prematuros con edad gestacional < 33 semanas o peso < 1.500 g al nacer, que fueron asignados a recibir o

Figura 4. Impacto de la administración de probióticos sobre la incidencia de ECN severa en prematuros según su peso al nacer – Resultados de un metanálisis.



* $p < 0,00001$ frente al grupo sin probióticos
Adaptado de [8]

Figura 5. Impacto de la administración de probióticos sobre la mortalidad global y por ECN en prematuros – Resultados de un metanálisis.



* $p < 0,00001$ y † $p = 0,039$ frente al grupo sin probióticos
Adaptado de [8]

no un probiótico durante la estancia hospitalaria y fueron seguidos cada tres meses hasta la edad corregida de 18-22 meses^[9]. Al final del periodo de seguimiento no se observaron diferencias significativas entre los tratados y los no tratados con probióticos en términos de peso ($10,5 \pm 1,7$ kg en ambos grupos; $p = 0,922$), talla ($79,4 \pm 7,8$ frente a $81,0 \pm 5,3$ cm, respectivamente; $p = 0,326$) o perímetro cefálico ($47,5 \pm 6,5$ frente a $46,7 \pm 1,8$ cm, respectivamente; $p = 0,534$). Notablemente,

este estudio mostró que tampoco hubo diferencias significativas entre los dos grupos en la incidencia de trastornos del neurodesarrollo como parálisis cerebral, limitación visual, limitación auditiva, retraso mental o retraso del desarrollo psicomotor. Los autores concluyeron que la administración de probióticos a los prematuros de muy bajo peso al nacer con el fin de reducir la incidencia de ECN no afecta el crecimiento ni el neurodesarrollo a largo plazo.

Conclusiones

La evidencia clínica disponible indica que los probióticos tienen efectos fisiológicos y clínicos que pueden ser altamente benéficos para los prematuros. Por ejemplo, en prematuros sanos, la administración del probiótico *L. reuteri* produce una mejoría significativa de la tolerancia alimentaria, los episodios de regurgitación, el hábito intestinal, la duración del llanto y el vaciamiento gástrico. En otro estudio clínico, los prematuros que recibieron suplencia con el probiótico *L. reuteri* tuvieron una reducción significativa de los días de nutrición parenteral, los días de tratamiento antibiótico, la incidencia de síntomas gastrointestinales, los días de hospitalización y la incidencia de colonización por especies de *Candida*, en comparación con los que no recibieron probiótico. Finalmente, una abrumadora evidencia proveniente de varios metanálisis de estudios clínicos de gran calidad ha mostrado que la administración de probióticos reduce significativamente la incidencia de ECN y la mortalidad en los prematuros, lo que ha llevado a los autores a sugerir la necesidad de modificar la práctica actual para incluir a los probióticos como medida estándar para la profilaxis de esta seria enfermedad. Notablemente, los efectos benéficos de los probióticos contra la ECN se han obtenido sin aumentar la incidencia de sepsis o afectar el crecimiento o el neurodesarrollo a largo plazo. Por lo tanto, los probióticos pueden considerarse en la actualidad como una herramienta eficaz y segura para mejorar el funcionamiento intestinal y reducir la morbimortalidad por ECN en el prematuro.

Referencias

1. Mugambi MN, Musekiwa A, Lombard M, et al. Probiotics, prebiotics infant formula use in preterm or low birth weight infants: a systematic review. *Nutr J*. 2012;11:58.
2. Indrio F, Riezzo G, Raimondi F, et al. The effects of probiotics on feeding tolerance, bowel habits and gastrointestinal motility in preterm newborns. *J Pediatr* 2008;152:801-6.
3. Romeo MG, Romeo DM, Trovato L, et al. Role of probiotics in the prevention of the enteric colonization by *Candida* in preterm newborns: incidence of late-onset sepsis and neurological outcome. *J Perinatol*. 2011;31(1):63-9.
4. Van Niekkerk E. Probiotics in premature infants: focus on necrotising enterocolitis. *S Afr J Clin Nutr*. 2011;24(3):S35-S37.
5. Embleton N, Berrington JE. Probiotics reduce the risk of necrotising enterocolitis (NEC) in preterm infants. *Evid Based Med*. 2013 Apr 19. [Epub ahead of print].
6. Deshpande G, Rao S, Patole S, Bulsara M. Updated meta-analysis of probiotics for preventing necrotizing enterocolitis in preterm neonates. *Pediatrics*. 2010;125(5):921-30.
7. Bernardo WM, Aires FT, Carneiro RM, et al. Effectiveness of probiotics in the prophylaxis of necrotizing enterocolitis in preterm neonates: a systematic review and meta-analysis. *J Pediatr (Rio J)*. 2013;89(1):18-24.
8. 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.
9. Sari FN, Eras Z, Dizdar EA, et al. Do oral probiotics affect growth and neurodevelopmental outcomes in very low-birth-weight preterm infants? *Am J Perinatol*. 2012;29(8):579-86.