

ACTUALIZACION

USO DE PROBIÓTICOS COMO PROFILAXIS DE ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE EN NEONATOS: REVISION TEMATICA
PROFILAXIS PROBIÓTICA DE ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE EN RECIÉN NACIDOS

Soto Alfán Claudia A. Matrona^{1.}, Gálvez Ortega Pablo F. ^{2.}, Torreblanca Brun Gabriela A.³

¹ Hospital de la Florida. Santiago. Región Metropolitana. Chile.

² Matrón. Matrón, Académico Instructor, Departamento de Promoción de la Salud de la Mujer y el Recién Nacido. Facultad de Medicina. Universidad de Chile.

³ Matrona. Hospital El Carmen. Santiago. Región Metropolitana. Chile.

Resumen

La Enterocolitis Necrotizante (ECN) es una de las patologías más comunes del tracto gastrointestinal del Recién Nacido (RN). La prevalencia mundial de esta patología es de 7% en RN con peso al nacer entre 500 y 1500 gramos, mientras que en Chile la incidencia de 1,8 por cada 1000 RN. Dada la gravedad y mortalidad que puede alcanzar, se han investigado recursos que pudieran ser útiles para prevenir, como lo son el uso de probióticos.

Objetivo: Identificar en la literatura actual la utilidad de la administración de probióticos a neonatos de pretérmino en la profilaxis de ECN.

Diseño de estudio: Revisión Bibliográfica.

Resultados: Sólo un estudio presentó entre sus resultados una relación directa entre el uso de probióticos con una menor incidencia de ECN en estadio II. En los otros, las diferencias no fueron estadísticamente significativas, sin embargo se describieron efectos como un aumento de tolerancia alimentaria. **Conclusiones:** Los probióticos mejorarían la tolerancia alimentaria. No se encontraron estudios que prueben asociación con la prevención de ECN, se necesitan líneas de investigación que consideren los posibles efectos adversos que tenga el uso de esta terapia profiláctica, tanto en el tipo de probiótico, inicio o duración de uso.

Palabras Claves: Enterocolitis necrotizante, probióticos, profilaxis, recién nacido.

Abstract

Necrotizing enterocolitis (NEC) is one of the most common diseases in preterm infants' gastrointestinal tract. The world prevalence of this condition is 7% in infants with a birth weight between 500 and 1500 g, while in Chile the

incidence is about 1.8 per 1000 newborn. The literature describes preventive approaches such as the use of probiotics. **Objective:** To identify in the literature the probiotic supplementation utility, for preventing Necrotizing Enterocolitis in preterm infants. **Study Design:** Systematic Review. **Results:** Only one study presented results from a direct relationship between the use of probiotics with a lower incidence of NEC stage II. In the other, the differences were not statistically significant, but effects such as an improvement on alimentary tolerance were described. **Conclusions:** Probiotics improved feeding tolerance. No studies proving association between the use of probiotics with the prevention of NEC were found. It must consider future research's lines to possible adverse effects in use of probiotics, the type of probiotic, the initiation or treatment duration.

Keywords: Enterocolitis, necrotizing, neonatal, probiotics, prophylaxis, prevention, newborn.

Introducción

Según Sallabery et al., en Chile durante la década de los 50 fallecían 136 de cada mil niños antes de cumplir el primer año de edad. Mientras que en 1979 esa tasa descendía a 79 por 1.000 nacidos vivos; al 2002, 7.8 de cada mil niños fallecían durante el primer año de vida. Las razones del descenso son multifactoriales, relacionándose tanto con las actividades desarrolladas por el sector salud como a los cambios demográficos y a la influencia que ejercen los restantes sectores sociales y económicos. Algunos investigadores hablan que más de la mitad de la disminución de las muertes infantiles están asociadas a la extensión y cobertura de los Servicios de Salud,

gracias a los cual en más del 99% de los casos, los niños chilenos nacen en maternidades y reciben atención profesional^{1,2}.

A comienzos de la década de los 80, en Chile se comenzó a organizar el cuidado intensivo neonatal, creándose aproximadamente 30 centros asistenciales públicos en las grandes ciudades. Esta acción, junto con la posterior implementación de las garantías de salud, tuvieron un impacto en la mejoría de la sobrevida neonatal en las posteriores décadas, describiéndose una disminución significativa en la mortalidad neonatal, donde entre el 2000 y 2009 disminuyó de un 8,9 a un 7,9 por 1000 recién nacidos vivos, alcanzando, en los últimos años, cifras de 5 por cada 1.000 nacidos vivos²⁻³.

Actualmente, las principales causas de mortalidad siguen siendo los trastornos relacionados con la prematurez y bajo peso al nacer, malformaciones congénitas, deformidades y anomalías cromosómicas; y, en tercer lugar, las patologías respiratorias⁴. En 2005, las principales causas de muertes específicas en menores de 1 año fueron en un 13,15% malformaciones congénitas del corazón; 11,4% de las defunciones fueron a causa de dificultad respiratoria del recién nacido, mientras que la neumonía y los síndromes por trisomías de los cromosomas N° 18 y N° 13 alcanzaron un 7,01% cada una, conformando además, las principales causas de hospitalización neonatal, morbilidades que tienen un alto impacto en el desarrollo biológico y psicológico posterior del niño³⁻⁵.

La Enterocolitis Necrotizante (ECN) es una de las patologías más comunes y devastadoras del tracto gastrointestinal del Recién Nacido (RN). Según bases de datos estadounidenses y canadienses la prevalencia de esta patología es de aproximadamente 7% entre los RN con un peso al nacer entre 500 y 1500 gramos, con una tasa estimada de mortalidad asociada entre un 20 y 30%, siendo más alta en aquellos que requerirán resolución quirúrgica⁶. En Chile, en el año 2000, se describió una incidencia de ECN fue de 1,8 por 1 000 RN vivos⁷.

Debido a lo señalado anteriormente la ECN se ha transformado en un tema de investigación prioritario, sin embargo a pesar de décadas de estudios, la patogénesis de la ECN es

pobremente comprendida. A la fecha se apoya la idea de que la causa es multifactorial y que la ECN aparece cuando coinciden dos de los siguientes tres eventos patológicos; isquemia intestinal, colonización del intestino por bacterias patológicas y exceso de sustrato proteico en la luz intestinal^{8,9}.

La ECN se presenta como un síndrome gastrointestinal y sistémico que comprende variados signos, entre los que se describen como más comunes la intolerancia alimentaria, distensión abdominal y sangre en heces^{4, 6,10}. Entre los hallazgos patognomónicos de este síndrome, en la radiografía abdominal, se describe la neumatosis intestinal, gas venoso portal o ambos¹¹. Los signos que se presentan son de progreso veloz, iniciando como señales sutiles como leve distensión abdominal hasta signos sistémicos como signos similares a sepsis^{4,11}. En 1978, Bell y cols. elaboraron un sistema clínico de clasificación de los estadios de ECN, en donde se describe: Etapa I, sospecha; Etapa II, enfermedad definida (signos radiológicos positivos) y Etapa III, enfermedad avanzada, shock séptico y neumoperitoneo, que luego fue modificado por Walsh y Kliegman de manera de dar un valor terapéutico según el estadio clínico en el año 1986^{4, 9-11}

Respecto de los factores de riesgo asociados, se describe principalmente, que la probabilidad de presentar esta patología es inversamente proporcional al peso de nacimiento (un RN con un peso de nacimiento menor a 1500 gramos tiene más riesgo de presentar dicha patología) y a la edad gestacional, esto se debe a que los prematuros presentan inmadurez intestinal – lo que implica en una disminución en la motilidad y en la digestión, además de alteraciones de la regulación de la circulación, alteración en la función de barrera y cambios en el sistema inmune-, este aumento de probabilidad se puede evidenciar en que el 90% de los neonatos que desarrollan ECN son de pretérmino¹¹⁻¹⁵

Dada la gravedad que puede alcanzar el cuadro y la gran mortalidad que conlleva, se han investigado diferentes recursos que pudieran ser útiles para la prevención de la ECN. La literatura ha descrito diversos enfoques preventivos, los cuales, en su mayoría, aún necesitan de estudios y evidencia científica que avale su implementación en las unidades de cuidados

neonatales. Ahora bien, entre las maniobras preventivas se incluye el retraso de la alimentación enteral, la alimentación exclusivamente por leche materna, así como otras estrategias en estudio como uso de lactoferrina oral, antibióticos profilácticos, arginina, prebióticos y probióticos^{4,15-16}.

En 1965 Lilly y Stillwell, emplearon el término "probiótico", cuando estudiaban animales de una granja, para describir cualquier sustancia u organismo que contribuyese a mantener el equilibrio microbiano intestinal¹⁸. Posteriormente, se fueron añadiendo otras características a dichos elementos, pasando a ser también un suplemento alimentario – organismos vivos o partículas o porciones de microbios inactivados - que tras su ingestión en cierta cuantía, benefician al huésped con una mejoría del balance microbiano intestinal, ejerciendo efectos beneficiosos mayores a los inherentes a la nutrición básica^{17,18}. De lo anterior, es posible conceptualizar a los probióticos como microorganismos vivos no patogénicos que colonizan el intestino y proveen beneficio al huésped, teniendo múltiples acciones en el lumen intestinal: normalización de la flora intestinal, función de barrera, reducción de la permeabilidad intestinal, aumento de las defensas inmunes, mejoría de la nutrición enteral y reducción de la translocación bacteriana¹⁹⁻²⁰.

La argumentación del uso de probióticos se explica por el desarrollo normal de la microbiota intestinal del ser humano. El feto se desarrolla de manera estéril en la cavidad uterina y su colonización comienza durante el parto, a través de su paso por el canal vaginal. En este proceso se unen también aquellos microorganismos presentes en la piel materna y su entorno, así, el proceso de colonización obedece a una serie de secuencias: en las primeras 24 a 72 horas de vida, el lumen del colon del RN tiene una cantidad de oxígeno y está colonizado por enterobacterias Gram-negativas provenientes de la microbiota fecal materna. Estas bacterias consumen el oxígeno, así van generando un ambiente favorable para lo que será la microbiota dominante del RN que se alimenta exclusivamente por leche materna, donde se observa predominio de lactobacilos y bifidobacterias²¹⁻²².

Cabe destacar que el RN, en especial el recién nacido prematuro (RNP), tiene condiciones muy especiales: sistemas y órganos inmaduros, alto riesgo de morbilidad infecciosa ya que se comporta como un individuo inmunocomprometido, retraso en el inicio de la alimentación, retraso en la colonización y establecimiento de la microflora: proceso que muchas veces ocurre en forma anormal, y frecuentes tratamientos con antibióticos de amplio espectro, que destruyen la microflora. Todos estos factores hacen que el RNP sea mucho más susceptible a la colonización patológica e infecciones^{23, 24}.

Estudios epidemiológicos han señalado que el medio ambiente precoz, específicamente el que rodea al recién nacido, es una ventana de oportunidades para configurar el tipo de respuesta inmune del niño²². En aquellos RN que han debido ser ingresados a las unidades de cuidados neonatales, la colonización puede verse afectada, tanto en la secuencia de colonización, como en el tipo de microorganismos que lo colonizan, además, la mayoría de ellos se alimenta principalmente de fórmulas lácteas, lo que implica que desarrollen patrones de colonización diferentes a un RN sano que se alimenta con leche materna. Aquellos alimentados por fórmula, por ejemplo, tardan varias semanas en acercarse a los niveles de *Bifidobacterias sp.* que se encuentran en los RN alimentados con leche materna, lo que podría significar que existe una mayor probabilidad de que otro microorganismo colonice en su lugar^{23, 24}.

En base a que los probióticos pueden evitar la migración bacteriana a través de la mucosa, excluir competitivamente a las bacterias patógenas y mejorar las respuestas inmunitarias del huésped, se postula su utilidad como profilaxis de ECN, y con ello, en la disminución de la morbimortalidad asociada a ella^{15, 20-24}.

Material y Métodos

La realización de la revisión sistemática de la literatura tuvo como objetivo el determinar la utilidad de la administración de probióticos a neonatos de pretérmino en la profilaxis de ECN, además se caracterizó los artículos de investigación en cuanto a Autores, Revista de Publicación, Año de Publicación, Objetivos planteados por los Investigadores, Diseño de

Estudio, Materiales y Métodos utilizados, Resultados obtenidos y Conclusiones planteadas, se criticó metodológicamente los artículos seleccionados respondiendo a preguntas recomendadas en la Medicina Basada en la Evidencia (MBE), según la comprobación de los 22 puntos presentes en la declaración de CONSORT y la escala de Jadad^{25,26}. Asimismo, se comparó los resultados según el tipo de probiótico, la dosis administrada, el inicio del tratamiento y su duración y se buscó identificar mecanismos de acción del probióticos y resultados de su uso.

Lo anteriormente señalado se realizó utilizando el *software Cisco AnyConnect Secure Mobility Client* y un *password* otorgado por la *Biblioteca Central de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile*, obteniendo acceso a revistas médicas electrónicas en convenio con la institución. Con aquellas revistas médicas con las que no se tenía tal convenio se solicitó al servicio bibliotecario de descargas su gestión.

Se utilizó la base de datos MEDLINE, en la cual se buscaron los términos que previamente fueron comprobados como en “Descriptores en Ciencias de la Salud” o “DeCS” como parte de los términos MeSH del tesaurus.

Para la búsqueda bibliográfica se realizó una estrategia de búsqueda que consistió en buscar las palabras “Enterocolitis, necrotizing, neonatal” junto a “probiotics, prophylaxis” con los operadores de intersección.

A los artículos que se obtuvieron a través de esta estrategia, se aplicaron límites, sólo se consideraron ensayos controlados, aleatorios o cuasi-aleatorios en donde se reclutaran neonatos prematuros con un peso de nacimiento ≤ 1.500 gramos. Se incluyeron aquellos en que se administró por vía enteral algún probiótico a cualquier dosis. Los artículos seleccionados tenían un máximo de 5 años de antigüedad, eran sólo hechos en humanos y los idiomas de publicación en inglés.

Además, durante la búsqueda se agregó una operación de exclusión en aquellos artículos que se incluyese el término “nosocomial” en su desarrollo, lo anterior, debido a que las infecciones nosocomiales pueden ser un factor que genere confusión para los resultados de infección y ECN.

Finalmente, se llegó a un número de 9 artículos que cumplieran con todas las especificaciones solicitadas, de los cuales 6 serán considerados para la revisión bibliográfica.

Dado que esta revisión buscó obtener información que contribuya a la prevención de la ECN, su fin último es el de generar protocolos de acción y profilaxis, en beneficio de los RN. Adicionalmente, se veló por la veracidad de los resultados descritos por la revisión, de manera de tener información fidedigna que contribuya a dar tratamiento y/o profilaxis a quien realmente lo precisa. Cabe destacar que para la revisión, se prefirió investigaciones en que sus autores no presentaran conflictos de interés con el tema en estudio.

Las limitaciones dentro de la realización de la revisión bibliográfica está dada por la cantidad de artículos escrutados y por el tiempo con que se desarrolló, lo que dificulta hallar a cabalidad puntos de encuentro para las diferentes directrices de los estudios abordados, por lo que la interpretación de los resultados ha de ser cautelosa, entre otras cosas, debido a la heterogeneidad de los estudios primarios. Así también, se puede señalar la imposibilidad de interpelar a los autores de las investigaciones primarias en caso de dudas, no pudiendo verificar los resultados y conclusiones cuando fuese necesario.

Resultados

En el análisis de los resultados de los artículos seleccionados se observó el tipo de probiótico, la dosis administrada, el inicio del tratamiento y su duración. Respecto de eso, se describe en la literatura que la familia de *Bifidobacterium* pertenece a la microbiota dominante del tracto digestivo²⁰, según eso, 3 de 6 artículos evaluados utilizaron algún tipo de probiótico de dicha familia, asociado a otro tipo de probióticos, en diferentes concentraciones²⁸⁻³⁰. En ellos se concluye que su uso aumenta la tolerancia: los probióticos participarían de la maduración del tracto gastrointestinal dado que serían favorables para la función motora intestinal al liberal sustancias bacterianas. Asimismo, en 4 de 6 artículos se utilizó probióticos de la familia *Lactobacillus* asociados a otros probióticos^{28, 30, 31, 32}. Se concluyó en ellos que genera una mejora de la tolerancia alimentaria por una regulación en la motilidad intestinal, una

estimulación en la lactasa de la mucosa intestinal y a una disminución del pH intestinal²⁸. En 3 de los 6 estudios se usó una combinación de probióticos, todos tenían en común la familia de *Bifidobacterium*, a la que se le adicionó *Lactobacillus*, *Streptococcus thermophilus* y una combinación de las 3 familias, respectivamente²⁸⁻³⁰. Los estudios restantes utilizaron probióticos de una especie única, siendo estas *L. reuteri*, *L. sporogenes* y *S. boulardii*³¹⁻³³.

Fernández-Carrocerá (2013) observó que al combinarse el riesgo de muerte y ECN, existía una menor incidencia en el grupo con probióticos que en el de controles (RR=0.39, 95%, IC= 0.17 a 0.87)³⁰.

Ningún estudio coincidió en las dosis de probióticos, ni en los intervalos de éstas: 2 estudios utilizaron 1gr/día de probióticos: uno de ellos administraba la mitad de la dosis de *S. boulardii* en intervalos de 12 horas, mientras que el otro administraba la mezcla de 3 probióticos, ya descrita. En 3 estudios se utilizaron 1×10^8 , 3.5×10^8 , 1×10^9 UFC de *L. reuteri*, *L. sporogenes* y una mezcla de *bifidobacterium* + *streptococcus* respectivamente, mientras que en uno de los estudios la dosis fluctuaba de 3.5×10^7 - 3.5×10^9 UFC de *Bifidobacterium* + *Lactobacillus* al día.

Respecto del comienzo del tratamiento generalmente iniciaba dentro de los primeros días de vida, en la medida en que el recién nacido fuese capaz de alimentarse por la vía enteral, es decir, cuando sus signos vitales estuvieran estables y no tuviese contraindicaciones para la alimentación enteral. De la lectura, 4 de 6 artículos coincidieron en que el inicio de la suplementación de probióticos sería a la primera alimentación enteral del RN. También se observó el inicio tanto a las 48 horas de vida del RN como a las 72 horas en diferentes estudios. A pesar de esto, podemos afirmar que el tratamiento se iniciaba dentro de los primeros días de vida, en la medida en que el recién nacido fuese capaz de alimentarse por la vía enteral.

En la mayoría de los estudios, el tratamiento con probióticos se suspendía cuando el recién nacido presentaba intolerancia alimentaria, y sólo se reiniciaba cuando el pediatra daba el consentimiento de la realimentación enteral. De esta manera, el tratamiento se mantuvo hasta el

alta del RN del hospital, el diagnóstico de ECN o muerte, lo que aconteciera primero. En sólo un estudio la duración de la suplementación de probióticos fue de 30 días. En sólo un estudio se administró probióticos por 44 días. En 3 de 6 estudios la duración de la administración de los probióticos fue hasta el alta. En uno de ellos la situación pudo ser alterada si es que el RN cumplía con una edad gestacional corregida (EGC) de término. En uno de los estudios analizados no se describe la duración de la profilaxis de ECN con probióticos.

Jacobs (2013) presentó entre sus resultados una relación directa entre el uso de probióticos con una menor incidencia de ECN en estadio II de Bell (2.0% v/s 4.4%; RR: 0.46; 95% IC 0.23-0.93; P=0.03)²⁹. En los otros estudios, las diferencias no fueron estadísticamente significativas entre el grupo en estudio y el grupo control, sin embargo fueron observados diversos efectos secundarios que serán discutidos más adelante. Dichos resultados se condicen con la información previa, siendo un tema de amplia discusión, del cual aún no se tienen lineamientos claros. No se han efectuado estudios suficientes para determinar conductas respecto del tratamiento con probióticos, por lo que estas investigaciones podrían servir de guía y modelo para la realización de nuevos estudios.

Discusión

Como ya se ha mencionado, en diversos textos se evidencia que la utilización de probióticos tiene un efecto protector frente a la ECN de estadio mayor a II de Bell, debido a esto, su utilización se presume útil para reducir el riesgo absoluto de muerte. Sin embargo, según los resultados de la revisión sistemática del tema, dicha utilidad no fue comprobada ya que solo se observó en los resultados de uno de los estudios. En los otros artículos evaluados, las diferencias entre las variables analizadas de los grupos comparados no fueron estadísticamente significativas.

Según los resultados observados, el efecto provocado por los probióticos sobre el perfil de producción de citoquinas cambiaría dependiendo del tipo de probiótico utilizado debido a las diferencias substanciales en la composición de su pared celular. Ésta sería directamente responsable de la modulación de la respuesta inmune inducida de la mucosa, de tal modo, al no haber consenso en las cepas a

utilizar, se explicaría la diversidad de resultados obtenidos en las investigaciones realizadas.

Adicionalmente, se observó una serie de efectos positivos que tendría el empleo de probióticos en neonatos y lactantes, dentro de los cuales se señala el logro de alimentación enteral total más precoz, y una mejora en la tolerancia alimentaria. En ningunos de los artículos analizados se hace referencia a la reducción del número de atenciones en salud, de episodios febriles, prescripción de antibióticos y disminución del número y duración de episodios diarreicos que ha sido descrita en literatura anterior³⁴⁻³⁶.

Alfaleh (2011) y Wanderley (2013) señalan que con el uso de probióticos la incidencia de ECN de estadio mayor a II disminuye, -además- el riesgo absoluto de muerte. Estas aseveraciones no se condicen la totalidad de los resultados obtenidos del análisis de los artículos seleccionados para la revisión. Solo uno de dichos estudios llega a los mismos resultados (2.0% v/s 4.4 % grupo control, RR: 0.46, 95% IC: 0.23 – 0.93 P= 0.03)^{37,38}.

Una de las principales preocupaciones frente a la utilización de probióticos en prematuros, es la chance de desarrollar sepsis asociada a su uso. Si bien han sido informados sus beneficios respecto a su efecto protector sobre la integridad de la mucosa, no se ha observado si existe potencial para la interrupción de la misma. Por otro lado, en caso de alteración de dicha barrera, sería posible la translocación de microorganismos patógenos como probióticos, pudiendo introducirse en la circulación sistémica causando sepsis. En ninguno de los artículos analizados se describen efectos adversos^{24, 39,40}.

Asimismo, es importante considerar las características propias metodológicas de los artículos, en donde podemos señalar que los artículos analizados cumplen con la mayoría de los criterios del estamento CONSORT, pero existen falencias en ciertos ámbitos tales como la presentación del flujo de participantes a través del estudio, o en la descripción de posibles efectos adversos. (Ver Tabla 2)

Por otra parte, las características epidemiológicas y el tamaño muestral de las poblaciones estudiadas pudieran no ser lo suficientemente grandes y/o representativos

para conseguir evidenciar el posible o nulo beneficio. Cabe destacar que varios de los estudios realizaron su cálculo muestral en base a estudios previos de los cuales se desconoce la metodología y pudieran presentar falencias respecto de ésta.

Uno de los principales pilares para generar controversia frente al uso de probióticos en prematuros, es la posibilidad teórica de que éstos desarrollen sepsis iatrogénica, debido a que existe interrogantes sobre si su uso puede generar una interrupción en la integridad de la mucosa del sistema digestivo, siendo una posible entrada de microorganismos a la circulación sistémica, causando sepsis. La evidencia encontrada sólo muestra escasos casos de sepsis asociadas a probióticos y todos fueron en pacientes sometidos a cirugía abdominal o cardíaca, no relacionándose directamente al uso de probióticos. Esto concuerda con los resultados de los artículos, donde no se observó casos de sepsis con cultivos positivos para los probióticos empleados ni se informaron infecciones sistémicas debidas a dichos agentes^{39, 49}.

No se observaron beneficios respecto de las infecciones asociadas a la atención de salud, ni en la búsqueda preliminar ni al realizar la revisión.

Frente al cuestionamiento del mejor tipo de probiótico a utilizar, la mitad de los estudios coincidieron en usar la familia de *Bifidobacterium*, ya que pertenece a la microbiota dominante del tracto digestivo. Asimismo, en 4 de 6 artículos se utilizó probióticos de la familia *Lactobacillus* asociados a otros probióticos. Todos los estudios concluyeron que su uso aumenta la tolerancia alimentaria: los probióticos participarían de la maduración del tracto gastrointestinal dado que serían favorables para la función motora intestinal al liberal sustancias bacterianas, de esta manera generarían una mejora de la tolerancia alimentaria por una regulación en la motilidad intestinal, una estimulación en la lactasa de la mucosa intestinal y a una disminución del pH intestinal. Lo anterior coincide ampliamente con la literatura disponible, apoyando la argumentación a favor de la utilización de probióticos en RNPT. Sin embargo, no se logra consenso respecto de la

dosis ideal, lo que deja un largo camino aún por recorrer y discutir, pues es preciso hallar una concentración que sea benéfica y que esté libre de posibles perjuicios para los neonatos.

Los resultados encontrados en la revisión no concuerdan del todo con la información previa, ya que es un tema de amplia discusión del cual aún no se tienen lineamientos claros. No se han realizado los suficientes estudios con las características óptimas para determinar conductas que incluyan el uso profiláctico de probióticos.

En conclusión, no existe consenso en el tipo de probiótico más adecuado para realizar la profilaxis, sin embargo la mayoría de los estudios analizados utilizaron *Bifidobacterium* combinado con *Lactobacillus* debido a estas familias son parte de la microbiota dominante del tracto digestivo.

El mecanismo de acción de los probióticos consistiría en una mejora de la tolerancia alimentaria por medio de una regulación de la motilidad intestinal, una estimulación de lactasa intestinal y a una disminución del pH intestinal.

El inicio del tratamiento es aún tema de discusión debido a que no hay nada que pruebe que su suplementación antes de 48 horas de nacido sea más efectivo. Cabe destacar que todos los estudios difieren en el día de inicio de la terapia con probióticos.

No existen pruebas que fundamenten el uso de profilaxis de ECN con probióticos, más allá de las 37 semanas de EGC, tiempo en el cual el recién nacido deja de ser prematuro.

Se requiere de una mayor cantidad de estudios o de estudios en poblaciones mayores para reevaluar la efectividad de la profilaxis de ECN con probióticos. Así mismo, se precisa de estudios en nuestra población, evaluando su utilidad en nuestro medio. Adicionalmente, se hacen necesarias nuevas líneas de investigación que consideren los posibles efectos adversos que tenga el uso de esta terapia profiláctica, tanto en el tipo de probiótico, inicio o duración de uso.

Bibliografía

1. Sallaberry S, et al: Tendencia de la mortalidad infantil en Chile y políticas públicas implementadas entre años 2000-2009, Facultad de Medicina, Universidad de los Andes. 2009
2. Novoa M. J; Milad A. M; Vivanco G.G; Fabres B. J, Ramírez F. R. Recomendaciones de organización, características y funcionamiento en Servicios o Unidades de Neonatología. Rev. Chil Pediatr 2009; 80 (2): 168 -187.
3. Szot M., Jorge. Mortalidad Infantil en Chile: 1989-1998. Revista chilena de pediatría. 2002; 73(2), 164-166
4. Ministerio de Salud, Guías Nacionales de Neonatología, MINSAL, Chile, 2005.
5. Universidad de Talca. Estudio temático: Salud de la Región del Maule: Proceso de actualización ERD, Maule 2008-2020, 2008,
6. Josef, N; Walker W, A. Necrotizing Enterocolitis. N Engl J Med. 2011; 364(3): 255-264.
7. Méndez F A, Bancalari M A, Ernst E I. Enterocolitis necrotizante: Experiencia de 15 años. Rev. Chil. Pediatr. 2000 ; 71(5): 390-397
8. Wang, Q; Dong, J; Zhu, Y. Probiotic supplement reduces risk of necrotizing enterocolitis and mortality in preterm very low-birth-weight infants: an updated meta-analysis of 20 randomized, controlled trials. Journal of Pediatric Surgery. 2012; 47, 241-248
9. Fernández I, De las Cuevas I. Enterocolitis necrotizante neonatal, Protocolos de Neonatología. Servicio de Pediatría, Bol Pediatr. 2006; 46(Supl. 1): 172-178.
10. Castagnaro M, López J, Góngora A, Nishihara M. Radiografía directa de abdomen y correlación clínica en la enterocolitis Necrotizante. RAR. 2009; 66(1)-70.
11. Ravi M P, R; Wei D, P. Therapeutic Use of Prebiotics, Probiotics, and Postbiotics to Prevent Necrotizing Enterocolitis: What is

- the Current Evidence? Clin Perinatol. 2013; 40(1): 11–25
12. Kliegman R, Fanaroff A: Necrotizing enterocolitis. N Engl J Med 1984; 310: 1093-1103.
 13. Kliegman R, Fanaroff A: Neonatal necrotizing enterocolitis: a nine year experience: Epidemiology and uncommon observation. Am J Dis Child 1981; 135: 603-14.
 14. Walsh M, Kliegman R: Necrotizing enterocolitis treatment based on staging criteria. Pediatr Clin North Am 1986; 33: 179-201.
 15. Rothart H, Levin M: How contagious in necrotizing enterocolitis? Pediatr Infect Dis 1983; 2: 406-13.
 16. Bhatia, J. Special article: Strategies to prevent necrotizing enterocolitis. Chinese Medical Journal 2010; 123(20):2759-2765.
 17. Fuller R.: Probiotics in man and animals. J. Appl Bacteriol. 1999;66:365-78.
 18. Lilly DM, Stillwell RH: Probiotics: Growth promoting factors produced by microorganisms. Science 1995;47:747-8.
 19. Schaafsma G.: State of the art concerning probiotic strains in milk products. IDF Nutr Newsl 1996;5:23-
 20. Brunser T, O. Development of the human intestinal microbiota, the concept probiotics and their relationships with human health. Rev Chil Nutr 2013; Vol. 40, N°3
 21. Milad M: Medwave, Probióticos en Recién Nacidos. Año VII, No. 5, Santiago, Chile, Junio 2007
 22. Ballabriga A: Probióticos en neonatología, Departamento de Pediatría. Universidad Autónoma de Barcelona, 2005.
 23. M. G. Espinosa y cols, Nueva guía de práctica clínica sobre nutrición enteral del recién nacido de muy bajo peso al nacimiento. Nutr Hosp. 2014; 30(2):329-33.
 24. Al-Hosni M, et al. Probiotics-supplemented feeding in extremely low-birth-weight infants. Perinatol 2011: 1-7.
 25. Buñuel JC. Medicina Basada en la Evidencia y su aplicación a la Pediatría: un método de trabajo para la actualización permanente de conocimientos. Pediatría 2006; 8 (1): 27-35.
 26. Moher D; Schulz KF; Altman D. La Declaración CONSORT: Recomendaciones revisadas para mejorar la calidad de los informes de ensayos aleatorizados de grupos paralelos. Rev Sanid Milit Mex. 2002; 56 (1): 23-28
 27. Tello CR. Lectura crítica de un Ensayos Clínico. Consejería de Sanidad y Política Social de la Región de Murcia. 2005; 275-578.
 28. Braga TD, da Silva GA, de Lira PI, de Carvalho 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 (1): 81-6
 29. Jacobs SE, Tobin JM, Opie GF, Donath S, Tabrizi SN, Pitotta M, Morley CJ, Garland SM, ProPrems Study Group. Probiotic Effects on Late-onset Sepsis in Very Preterm Infants: A Randomized Controlled Trial. Pediatrics. 2013; 132 (6). 1055-62
 30. Fernández C, LA; Solis H, A; Cabanillas A,M; Gallardo S, RB; García P, CS, Montaña R, R; Echániz A, MO. Double-blind, randomised clinical assay to evaluate the efficacy of probiotics in preterm newborns weighing less than 1500 g in the prevention of necrotising enterocolitis. American Academy of Pediatrics. 2013; 98/12: 1033-6
 31. Oncel MY, Sari FN, Arayici S, Guzoglu N, Erdeve O, Uras N, Oguz SS, Dilmen U. *Lactobacillus Reuteri* for the prevention of necrotising enterocolitis in very low birth weight infants: a randomised controlled trial. Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed. 2014; 100-115
 32. Sari FN, Dizdar EA, Oguz S, Uras N, Dilmen U. Oral probiotics: *Lactobacillus*

- Sporogenes* for prevention of necrotizing enterocolitis in very low-birth weight infants: a randomized, controlled trial. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2011; 65. 434-439.
33. Serce O, Benzer D, Gursoy T, Karatekin G, Ovali F. Efficacy of *Saccharomyces Boulardii* on Necrotizing Enterocolitis or Sepsis in very-low-birth-weight infants: A randomized Controlled trial. *Early Hum. Dev.* 2013; 89/12: 1033-6
 34. Weizman Z, Asli G, Alsheikh A. Effect of a probiotic infant formula on infections in child care centers: comparison of two probiotic agents. *Pediatrics*. 2005;115:5-9
 35. Szajewska H, Setty M, Mrukowicz J, Guandalini S. Probiotics in gastrointestinal diseases in children: hard and not-so-hard evidence of efficacy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006;42:454-75.
 36. Thomas DW, Greer FR; American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition; American Academy of Pediatrics Section on Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. Probiotics and prebiotics in pediatrics. *Pediatrics*. 2010;126:1217-31.
 37. Alfaleh K, Anabrees J, Bassler D, Al-Kharfi T. Probióticos para la prevención de la enterocolitis necrosante en neonatos prematuros. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011; Issue 3. Art. No.: CD005496.
 38. Wanderley M B; Toyama A T; Mota C R; Pereira de Sá F; Esteves V V; Alexander Q D. 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
 39. Neu J, Routine Probiotics for Premature Infants: Let's be careful!, *The journal of Pediatrics*, 2011; Vol. 158, No. 4 .
 40. Mihatsch WA, 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.* 2011; 31 (1): 1-10.