

TRABAJO ORIGINAL

**USO DE PROBIÓTICOS EN LA PREVENCIÓN DE ENTEROCOLITIS  
NECROTIZANTE**

Pedro Pablo Aguirre González<sup>1</sup>, Sofía Astorga Escudero<sup>1</sup>, Fernanda Anich Gutiérrez<sup>1</sup>, Agustina González Bravo<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Interno de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Chile

<sup>2</sup>Neonatóloga, Hospital San José. Profesor asociado facultad de medicina, Universidad de Chile

**Resumen**

**Introducción:** La enterocolitis necrotizante (ECN) es una patología inflamatoria del sistema digestivo, potencialmente mortal, que afecta a los recién nacidos. Ocurre con mayor frecuencia en recién nacidos prematuros y en especial en aquellos con muy bajo peso de nacimiento (RNMBPN) y extremo bajo peso de nacimiento (RNEBPN). Su fisiopatología es multifactorial, sin embargo, se postula disbiosis intestinal es un factor patogénico importante en su desarrollo. Por consiguiente, se ha propuesto que la administración de probióticos podría tener un rol en la prevención de la ECN en pacientes con alto riesgo.

**Objetivo:** Realizar una búsqueda bibliográfica con el objetivo de conocer la evidencia existente en relación al efecto de los probióticos en recién nacidos.

**Resultados:** Los resultados de las revisiones sistemáticas y metanálisis revisados indican que la administración de probióticos reduce el riesgo de ECN, muerte y sepsis tardía en los RNMBPN, no obstante, en el grupo de RNEBPN aun hacen falta estudios. Los estudios que comparan diferentes estrategias de administración de probióticos señalan que los esquemas que incluyen la administración de una mezcla de 2 o más probióticos obtienen los mejores resultados en la prevención de ECN y muerte. Adicionalmente, algunos artículos sugieren un mejor efecto si los esquemas probióticos a utilizar, incluyen especies de los géneros *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*.

**Conclusión:** Existe evidencia en la literatura especializada que apoya el uso de los probióticos en la prevención de ECN y otros desenlaces adversos en los recién nacido prematuros.

**Palabras clave:** Enterocolitis necrotizante, probióticos, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*.

**Abstract**

Necrotizing enterocolitis (NEC) is a life-threatening inflammatory disease of the digestive system that affects newborns. It occurs most frequently in preterm infants and especially in very low birth weight (VLBW) and extremely low birth weight (ELBW) infants. Its pathophysiology is multifactorial; however, intestinal dysbiosis is postulated to be an important pathogenic factor in its development. Therefore, it has been proposed that the administration of probiotics may have a role in the prevention of NEC in high-risk patients. This update presents a brief overview of the evidence regarding the effect of probiotics in neonates. The results of the systematic reviews and meta-analyses reviewed indicate that probiotic administration reduces the risk of NEC, death and late sepsis in VLBW infants, however, studies are still lacking in the ELBW group. Studies comparing different probiotic administration strategies indicate that schemes that include the administration of a mixture of 2 or more probiotics obtain the best results in the prevention of NEC and death. Additionally, there is some evidence to favor schemes that include species of the genera *Bifidobacterium* and *Lactobacillus*.

**Conclusion:** There is evidence in the specialized literature that supports probiotic administration may reduces the risk of NEC and other adverse outcomes in preterm infants.

**Keywords:** Necrotizing enterocolitis, probiotics, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*

## Introducción

Las tasas de supervivencia de los recién nacidos con menos de 32 semanas de gestación han ido en aumento en la últimas décadas, y actualmente se encuentran sobre el 90%, gracias al desarrollo de los cuidados intensivos neonatales. Sin embargo, las tasas de complicaciones a largo y a corto plazo son inversamente proporcionales a la edad gestacional y peso de nacimiento de los prematuros (1).

La enterocolitis necrotizante (ECN) es una de las complicaciones más temidas, ya que se asocia a una elevada morbilidad neonatal y a complicaciones del desarrollo a largo plazo (2). La incidencia global de ECN es de 1 a 3 por cada 1000 nacidos vivos, sin embargo, esta puede elevarse hasta 7% en prematuros de menos de 1500g (RNMBPN) (3). Esta enfermedad se caracteriza por una necrosis isquémica del intestino acompañada de un proceso inflamatorio exagerado e invasión de microorganismos formadores de gas (4). La fisiopatología de la ECN aún no es comprendida en su totalidad y se postula que su origen es multifactorial, sin embargo, se han identificado factores patogénicos claves para su desarrollo, como lo son la inmadurez de la respuesta inmune intestinal y la colonización anormal del intestino del prematuro (disbiosis). (5, 6). Tanto el uso de antibióticos sistémicos como el uso de agentes de supresión de la secreción ácida, han sido relacionados con alteraciones en la microbiota intestinal y con aumento del riesgo de ECN en prematuros. (7-9) Estas observaciones apoyan la relación entre la disbiosis intestinal y el riesgo de ECN. Adicionalmente, estudios realizados a microbiota fecal de recién nacidos prematuros, demostraron un aumento de Proteobacteria y una disminución de Firmicutes y Bacteroidetes en los niños que posteriormente desarrollaron ECN. (10).

En consecuencia, en los últimos años ha crecido el interés por el uso de probióticos con el fin de prevenir la ECN y otros resultados adversos como la sepsis y la muerte en recién nacidos, y sobre todo en aquellos con más riesgo, los RNMBPN. Los probióticos se definen como

microorganismos vivos, que cuando se consumen en adecuadas cantidades, confieren un resultado positivo de salud al huésped. (11). El uso de probióticos ha acumulado una importante cantidad de evidencia a la fecha, sin embargo, aún quedan algunas dudas que resolver al respecto. Esta actualización se propone sintetizar la evidencia disponible en los recientes metanálisis y revisiones publicadas con el fin de describir el rol de los probióticos en la prevención de ECN.

## Enterocolitis necrotizante, mortalidad y sepsis tardía

El rol de los probióticos en la prevención de la ECN viene siendo estudiado desde 1999, y hasta la fecha numerosos RCTs, estudios observacionales y metanálisis han descrito sus efectos en recién nacidos prematuros. A pesar de que la mayoría de los estudios busca un efecto sobre la prevención de la ECN, se han analizado otros outcomes como mortalidad y sepsis tardía. Sin embargo, se reconoce que existe una amplia heterogeneidad de los estudios llevado a cabo hasta ahora.

En 2014, la Cochrane database publicó una revisión sistemática de 24 RCTs que incluyó a más de 5500 recién nacidos de pretérmino (12). En esta, se observó una reducción significativa en la tasa de mortalidad (RR 0,65; 0,52-0,81) y en el riesgo de ECN grave (estadio II y III) (RR 0,43; 0,33-0,56), sin embargo, no se reportó una reducción significativa del riesgo de sepsis tardía. Adicionalmente, en el subgrupo de los RNMBPN los resultados mostraron un efecto significativo en los mismos outcomes previamente descritos. A partir de entonces, múltiples metanálisis han demostrado resultados comparables. El metanálisis de Aceti en 2015 calculó un riesgo relativo similar (0,45) para ECN grave, y además reportó una reducción significativa del riesgo de ECN quirúrgica (13). En 2017 Jing sung llevó a cabo un metanálisis que incluyó 34 RCTs donde analizó múltiples outcomes neonatales en prematuros de menos de 1500g. Demostró una reducción significativa en tasa de mortalidad y riesgo de ECN grave, y a diferencia de otros estudios, también arrojó una reducción significativa del riesgo de sepsis tardía y una reducción de 3,8 días de estadía hospitalaria. En el mismo trabajo, no se observó un efecto significativo en la incidencia de

hemorragia intraventricular ni en la ganancia de peso (1).

Existen también, revisiones sistemáticas que han incluido estudios observacionales en el uso de probióticos, además de ensayos controlados randomizados. Interesantemente, los metanálisis de estudios observacionales arrojan un efecto significativo y levemente mayor al observado en los RCTs (4) para los outcomes de ECN y mortalidad.

En cuanto a los resultados observados en la prevención de sepsis tardía, existe evidencia controversial al respecto. En un inicio, muchos estudios indicaron que el uso de probióticos mostraba una tendencia en reducir la incidencia de sepsis en prematuros, pero sin lograr significancia estadística. Posteriormente al menos 3 grandes metanálisis reportaron una reducción significativa de aproximadamente un 12% en el riesgo de desarrollar sepsis tardía, un efecto evidentemente menor al demostrado para los outcomes de mortalidad y ECN grave (4, 14, 15)

Una de las revisiones sistemáticas más grandes hasta el momento fue publicada por la Cochrane database en 2020, pero fue llevada a cabo específicamente en RNMBPN y RNEBPN (peso de nacimiento <1000g). Se incluyeron datos de 10812 recién nacidos y 56 RCTs, y se reportó un efecto significativo en ECN (RR 0,54), mortalidad (RR 0,76) e infección invasiva (RR 0,89) con el uso de probióticos en recién nacidos menores de 1500g. Para RNEBPN existe escasa evidencia acumulada hasta el momento. Este estudio en particular identificó 7 RCTs que incluyen datos para dicha población de prematuros, ninguno de los cuales muestra efectos beneficiosos significativos con el uso de probióticos (16).

### ¿Qué probióticos tienen la mejor evidencia?

A pesar de que existe una importante cantidad de evidencia acumulada con el uso de probióticos, el problema es que las revisiones incluyen estudios con una gran diversidad de intervenciones, puesto que existen múltiples géneros y especies de probióticos utilizados en estos trabajos, lo cual hace difícil la aplicabilidad clínica de estas intervenciones. Hasta el momento algunos estudios se han atrevido a

comparar distintas estrategias de probióticos agrupándolas según el género de microorganismo administrado. Son 4 los géneros de probióticos más utilizados: *Lactobacillus* (*L. reuteri*, *L. rhamnosus* GG), *Bifidobacterium* (*B. bifidum*, *B. breve*), *Bacillus* (*B. clausii*), y *Saccharomyces* (*S. boulardii*). Sin embargo, también existen estudios que han analizado el efecto de la administración de una mezcla de 2 o más probióticos de distintos géneros, intervención a la cual muchos estudios denominan “mezcla de probióticos”.

Gran parte de los estudios que han comparado diferentes intervenciones con probióticos en prematuros concluye que la mezcla de dos o más especies de probióticos parece ser superior al uso de una especie por si sola. En 2 metanálisis publicados por Lee-Wee en 2019 se comparó el efecto contra placebo de 4 estrategias de probióticos agrupadas por género, más una estrategia de mezcla de probióticos (17, 18). Los resultados mostraron que la administración de 2 o más probióticos se asoció a un riesgo relativo significativamente menor de ECN grave y, además, fue el único de los 5 regímenes que demostró una reducción significativa del riesgo de muerte y sepsis tardía. Otro metanálisis que incluyó 51 ensayos aleatorizados, comparó 25 diferentes estrategias de probióticos sin agruparlas por género. Este estudio mostró que solo 7 de los regímenes estudiados mostraron reducir significativamente el riesgo de ECN grave, 4 de los cuales se componían de una mezcla de 2 o más probióticos (19).

Sin embargo, no solo las mezclas de probióticos han reportado resultados significativos. Al estudiar las intervenciones con microorganismo único se observó que aquellas que contienen especies de los géneros *Bifidobacterium* o *Lactobacillus* han mostrado reducir el riesgo de ECN grave, sin embargo, sus efectos sobre mortalidad y sepsis tardía no son significativos. En la revisión sistemática Cochrane de 2020 se deja en evidencia que los dos géneros de probióticos con mayor cantidad de estudios son *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*. El metanálisis concluyó que existe un efecto significativo sobre la prevención de ECN cuando se utilizan como probiótico único, a diferencia de lo que ocurre con especies de *Sacharomyces* y *Bacillus*.

Adicionalmente, la mezcla de probióticos reportada con mayor frecuencia en los ensayos fue la combinación de una especie de bifidobacterium más un lactobacillus, régimen que demostró efectos significativos en la prevención de ECN y muerte. Otras combinaciones que lograron disminuir el riesgo de ECN fueron Bifidobacterium más Streptococcus y Bifidobacterium más Streptococcus más lactobacillus, sin embargo, cuentan con una cantidad menor de RCTs (16).

### Seguridad y otros asuntos sin resolver

Existen algunas preocupaciones en torno a los probióticos que han limitado su uso masivo en las UCI neonatales. Uno de los más importantes es el perfil de seguridad que presentan, ya que, al ser estos organismos vivos, tienen la capacidad de producir infección. Existen reportes de casos de sepsis producidas por especies de lactobacillus y bifidobacterium, la mayoría de estos en pacientes con algún grado de inmunocompromiso (18). Sin embargo, existen muy pocos casos reportados durante los ensayos controlados con el uso de probióticos en neonatos. De hecho, en la revisión 2014 de Cochrane en la que participaron más de 5500 recién nacidos, no se identificó ningún caso de infección invasiva producida por el microorganismo administrado (12). Esto sumado a que en general los probióticos han demostrado reducir el riesgo de sepsis en neonatos, provoca que desde el punto de vista infeccioso el balance costo-beneficio se incline a su favor. Con respecto al mismo punto, la literatura aún no se ha pronunciado sobre los pacientes que tendrían más riesgo de presentar complicaciones, por lo que en la actualidad no se han establecido contraindicaciones que orienten el uso clínico adecuado de los probióticos.

Otro aspecto en el que no hay consenso es en la dosificación y formas de administrar los probióticos, debido a que en general existe una amplia gama de productos comerciales de diferente composición y posología. Los diferentes ensayos clínicos incluidos en las grandes revisiones han utilizado regímenes que varían entre  $10^6$  y  $10^{10}$  UFC/día y diferentes especies de microorganismos. Uno de los metanálisis incluidos en esta actualización concluyó que el efecto de los probióticos para

prevenir la ECN fue más fuerte cuando se analizaron los estudios que utilizaron leche materna o fórmula como medio de administración y cuando las dosis no sobrepasaron las  $10^9$  UFC/día por menos de 6 semanas (1)

### Conclusión

Existe una importante cantidad de evidencia, de al menos moderada calidad, que apoya el uso de los probióticos en la prevención de ECN y otros desenlaces adversos en los recién nacido prematuros. Numerosos metanálisis y revisiones sistemáticas han demostrado sus efectos beneficiosos, sin embargo, suelen analizarse juntos los efectos de distintos géneros y especies de probióticos. Los trabajos que han estudiado los efectos de distintas intervenciones agrupadas por género indican que las intervenciones más efectivas serían las que consisten en la administración simultánea de dos o más especies de probióticos, siendo los géneros con mejor evidencia acumulada Lactobacillus y Bifidobacterium. Consecuentemente, las futuras líneas de investigación deben tener un enfoque especie-específico para definir cuál es la combinación de microorganismos que otorga el mejor beneficio protector a los recién nacidos prematuros.

### Bibliografía

1. Sun, J., Marwah, G., Westgarth, M., Buys, N., Ellwood, D., & Gray, P. H. (2017). Effects of Probiotics on Necrotizing Enterocolitis, Sepsis, Intraventricular Hemorrhage, Mortality, Length of Hospital Stay, and Weight Gain in Very Preterm Infants: A Meta-Analysis. *Advances in nutrition (Bethesda, Md.)*, 8(5), 749–763.
2. Neu, J., & Walker, W. A. (2011). Necrotizing enterocolitis. *The New England journal of medicine*, 364(3), 255–264. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1005408>
3. Müller, M. J., Paul, T., & Seeliger, S. (2016). Necrotizing enterocolitis in premature infants and newborns. *Journal of neonatal-perinatal medicine*, 9(3), 233–242. <https://doi.org/10.3233/NPM-16915130>
4. Dermyshe, E., Wang, Y., Yan, C., Hong, W., Qiu, G., Gong, X., & Zhang, T. (2017). The "Golden Age" of Probiotics: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized and Observational Studies in Preterm

- Infants. *Neonatology*, 112(1), 9–23. <https://doi.org/10.1159/000454668>
5. Dai, D., & Walker, W. A. (1998). Role of bacterial colonization in neonatal necrotizing enterocolitis and its prevention. *Zhonghua Minguo xiao er ke yi xue hui za zhi [Journal]*. *Zhonghua Minguo xiao er ke yi xue hui*, 39(6), 357–365.
  6. Neu J. (2005). Neonatal necrotizing enterocolitis: an update. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*. *Supplement*, 94(449), 100–105. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2005.tb02163.x>
  7. Cotten, C. M., Taylor, S., Stoll, B., Goldberg, R. N., Hansen, N. I., Sánchez, P. J., Ambalavanan, N., Benjamin, D. K., Jr, & NICHD Neonatal Research Network (2009). Prolonged duration of initial empirical antibiotic treatment is associated with increased rates of necrotizing enterocolitis and death for extremely low birth weight infants. *Pediatrics*, 123(1), 58–66. <https://doi.org/10.1542/peds.2007-3423>
  8. Alexander, V. N., Northrup, V., & Bizzarro, M. J. (2011). Antibiotic exposure in the newborn intensive care unit and the risk of necrotizing enterocolitis. *The Journal of pediatrics*, 159(3), 392–397. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2011.02.035>
  9. Gupta, R. W., Tran, L., Norori, J., Ferris, M. J., Eren, A. M., Taylor, C. M., Dowd, S. E., & Penn, D. (2013). Histamine-2 receptor blockers alter the fecal microbiota in premature infants. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 56(4), 397–400. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e318282a8c2>
  10. Pammi, M., Cope, J., Tarr, P. I., Warner, B. B., Morrow, A. L., Mai, V., Gregory, K. E., Kroll, J. S., McMurtry, V., Ferris, M. J., Engstrand, L., Lilja, H. E., Hollister, E. B., Versalovic, J., & Neu, J. (2017). Intestinal dysbiosis in preterm infants preceding necrotizing enterocolitis: a systematic review and meta-analysis. *Microbiome*, 5(1), 31. <https://doi.org/10.1186/s40168-017-0248-8>
  11. Gilliland SE, Morelli L, Reid G. Health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria [Internet]. Report of a joint FAO/WHO Expert consultation on evaluation of health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria. Rome; WHO; 2006. [cited 2017 May 30]. Available from: <http://www.fao.org/3/a-a0512e.pdf>.
  12. AlFaleh, K., & Anabrees, J. (2014). Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *The Cochrane database of systematic reviews*, (4), CD005496. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005496.pub4>
  13. Aceti, A., Gori, D., Barone, G., Callegari, M. L., Di Mauro, A., Fantini, M. P., Indrio, F., Maggio, L., Meneghin, F., Morelli, L., Zuccotti, G., Corvaglia, L., & Italian Society of Neonatology (2015). Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants: systematic review and meta-analysis. *Italian journal of pediatrics*, 41, 89. <https://doi.org/10.1186/s13052-015-0199-2>
  14. Sawh, S. C., Deshpande, S., Jansen, S., Reynaert, C. J., & Jones, P. M. (2016). Prevention of necrotizing enterocolitis with probiotics: a systematic review and meta-analysis. *PeerJ*, 4, e2429. <https://doi.org/10.7717/peerj.2429>
  15. Rao, S. C., Athalye-Jape, G. K., Deshpande, G. C., Simmer, K. N., & Patole, S. K. (2016). Probiotic Supplementation and Late-Onset Sepsis in Preterm Infants: A Meta-analysis. *Pediatrics*, 137(3), e20153684. <https://doi.org/10.1542/peds.2015-3684>
  16. Sharif, S., Meader, N., Oddie, S. J., Rojas-Reyes, M. X., & McGuire, W. (2020). Probiotics to prevent necrotising enterocolitis in very preterm or very low birth weight infants. *The Cochrane database of systematic reviews*, 10(10), CD005496. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005496.pub5>
  17. Bi, L. W., Yan, B. L., Yang, Q. Y., Li, M. M., & Cui, H. L. (2019). Which is the best probiotic treatment strategy to prevent the necrotizing enterocolitis in premature infants: A network meta-analysis revealing the efficacy and safety. *Medicine*, 98(41), e17521.

- <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000017521>
18. Bi, L. W., Yan, B. L., Yang, Q. Y., Li, M. M., & Cui, H. L. (2019). Probiotic strategies to prevent necrotizing enterocolitis in preterm infants: a meta-analysis. *Pediatric surgery international*, 35(10), 1143–1162. <https://doi.org/10.1007/s00383-019-04547-5>
  19. van den Akker, C., van Goudoever, J. B., Szajewska, H., Embleton, N. D., Hojsak, I., Reid, D., Shamir, R., & ESPGHAN Working Group for Probiotics, Prebiotics & Committee on Nutrition (2018). Probiotics for Preterm Infants: A Strain-Specific Systematic Review and Network Meta-analysis. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 67(1), 103–122. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001897>.