

# EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

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

## Artículos Valorados Críticamente

### Probióticos, prematuridad y sepsis: cuando un resultado negativo puede ser positivo

González de Dios J<sup>1</sup>, González Muñoz M<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Pediatría. Hospital General Universitario de Alicante (España).

<sup>2</sup>Faculta de Medicina y Odontología. Valencia (España).

Correspondencia: Javier González de Dios, javier.gonzalezdedios@gmail.com

**Palabras clave en inglés:** sepsis; newborn, low birth weight; probiotics; preterm infant; necrotizing enterocolitis: prevention and control; clinical trial.

**Palabras clave en español:** sepsis; recién nacido de bajo peso; probióticos; prematuro; enterocolitis necrosante: prevención y control; ensayo clínico.

Fecha de recepción: 28 de enero de 2014 • Fecha de aceptación: 3 de marzo de 2014  
Fecha de publicación del artículo: 2 de abril de 2014

Evid Pediatr.2014;10:25.

#### CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

González de Dios J, González Muñoz M. Probióticos, prematuridad y sepsis: cuando un resultado negativo puede ser positivo. Evid Pediatr. 2014;10:25.

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

Este artículo está disponible en: <http://www.evidenciasenpediatria.es/EnlaceArticulo?ref=2014;10:25>  
©2005-14 • ISSN: 1885-7388

# Probióticos, prematuridad y sepsis: cuando un resultado negativo puede ser positivo

González de Dios J<sup>1</sup>, González Muñoz M<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Pediatría. Hospital General Universitario de Alicante (España).

<sup>2</sup>Faculta de Medicina y Odontología. Valencia (España).

Correspondencia: Javier González de Dios, javier.gonzalezdedios@gmail.com

**Referencia bibliográfica:** Jacobs SE, Tobin JM, Opie GF, Donath S, Tabrizi SN, Pirota M, *et al*. ProPrems Study Group. Probiotic Effects on Late-onset Sepsis in Very Preterm Infants: A Randomized Controlled Trial. *Pediatrics*. 2013;132:1055-62.

## Resumen

**Conclusiones de los autores del estudio:** el tratamiento con la combinación de probióticos disminuye la enterocolitis necrotizante en estadio de Bell  $\geq 2$  en prematuros extremos, pero no la sepsis tardía o la mortalidad.

**Comentario de los revisores:** este ensayo clínico no confirma que los probióticos disminuyan la sepsis tardía en prematuros extremos, pero lo que sí podemos afirmar es que los probióticos no aumentan la incidencia de sepsis. Así pues, este estudio apoya que la suplementación con probióticos de la alimentación enteral de prematuros extremos presenta un balance favorable entre beneficios (menos enterocolitis necrotizante grave y/o mortalidad), riesgos (seguro, incluso para el potencial riesgo de infección) y costes.

**Palabras clave:** sepsis; recién nacido de bajo peso; probióticos; prematuro; enterocolitis necrosante: prevención y control; ensayo clínico.

## Probiotics, prematurity and sepsis: when a negative result may be positive

### Abstract

**Authors' conclusions:** this combination of probiotics significantly reduced NEC of Bell stage  $\geq 2$  in very preterm infants, but not late-onset sepsis or mortality.

**Reviewers' commentary:** this clinical trial did not confirmed that probiotics reduce late sepsis in very preterm infants, but we can say that probiotics do not increase the incidence of sepsis. So, this study supports that probiotic supplementation of enteral feeding in very preterm infants presents a favorable balance of benefits (less severe necrotizing enterocolitis and/or mortality), risks (safe even for the potential risk of infection) and costs.

**Keywords:** sepsis; newborn, low birth weight; probiotics; preterm infant; necrotizing enterocolitis: prevention and control; clinical trial.

## RESUMEN ESTRUCTURADO

**Objetivo:** evaluar el efecto de una combinación de tres probióticos sobre la incidencia de sepsis tardía confirmada en prematuros extremos.

**Diseño:** ensayo clínico aleatorizado (ECA), doble ciego y controlado con placebo.

**Emplazamiento:** diez hospitales de Australia y Nueva Zelanda (grupo de estudio ProPrems).

**Población de estudio:** mil noventa y nueve prematuros <32 semanas de gestación y peso <1500 g con menos de 72 horas de vida, nacidos durante dos años en los hospitales del estudio. Criterios de exclusión: anomalías cromosómicas o congénitas mayores, prematuro con estado clínico grave que sugiere su falleci-

miento en las primeras 72 horas de vida o si la madre recibía suplementos con probióticos.

**Intervención:** a través de una secuencia oculta de aleatorización 1:1 (con bloques de 2, 4 y 6) se administró una combinación de tres probióticos ( $1 \times 10^9$  *Bifidobacterium infantis*, *Streptococcus thermophilus* y *Bifidobacterium lactalis* en 1,5 g de maltodextrina) a 582 prematuros (GI) y solo maltodextrina a 551 prematuros (GP).

**Medición del resultado:** la variable principal fue la incidencia de al menos un episodio de sepsis tardía confirmada antes de las 40 semanas postmenstruales o antes del alta. Las variables secundarias fueron la incidencia de sepsis clínica, la variable compuesta sepsis clínica y confirmada, número de tratamientos antibióticos y duración, incidencia de enterocolitis necrotizante (NEC) y de NEC estadio de Bell  $\geq 2$ , tiempo de hospitalización y nutrición intravenosa, mortalidad y morbilidad neonatal (conducto arterioso persistente, hemorragia intraventricular, retinopatía de la prematuridad, displasia broncopulmonar), etc.

**Resultados principales:** no se encontraron diferencias en la incidencia de episodios de sepsis tardía confirmada entre los grupos (13,1% en el GI y 16,2% en el GP) con un riesgo relativo (RR) de 0,81 (intervalo de confianza del 95% [IC 95%] 0,61 a 1,08); en el análisis de subgrupos sí se encuentra diferencia en los  $\geq 28$  semanas de gestación (RR 0,51; IC 95% 0,29 a 0,88), pero no en los  $< 28$  semanas de gestación. No se halla diferencia en ninguna de las variables secundarias, salvo en NEC  $\geq 2$ : 2,0% en GI y 4,4% en GP (RR 0,46; IC 95% 0,23 a 0,93).

**Conclusión:** la combinación de probióticos utilizada disminuye la presencia de NEC estadio de Bell  $\geq 2$  en prematuros extremos, pero no la sepsis tardía confirmada o la mortalidad.

**Conflicto de intereses:** no existe.

**Fuente de financiación:** tres instituciones nacionales de Australia.

## COMENTARIO CRÍTICO

**Justificación:** en prematuros hay retraso en la colonización gastrointestinal por la flora bacteriana habitual (*Bifidobacterium* spp. y *Lactobacillus* spp.) y mayor riesgo de colonización por bacterias potencialmente patógenas (exacerbado por el uso de antibioterapia de amplio espectro).<sup>1</sup> El interés de este ECA es que los probióticos han demostrado utilidad en la reducción de NEC

y mortalidad del prematuro<sup>2</sup>, pero no en la sepsis, posiblemente debido a ser estudios no diseñados específicamente para este resultado.

**Validez o rigor científico:** el estudio es de una calidad metodológica buena (puntuación de 5 en la escala de Jadad). Se describe con claridad la intervención realizada y el método de aleatorización, que se realiza de forma correcta y oculta. Se realizó enmascaramiento y se analizaron los resultados por intención de tratar (con ajuste de regresión logística para factores de estratificación). El tamaño muestral se ha calculado para una diferencia clínicamente relevante y los dos grupos (GI y GP) son similares al inicio del estudio. Como fortalezas del grupo de estudio ProPremis, destacamos que es el ECA de mayor tamaño muestral para el este objetivo, la precisa definición de sepsis tardía y la población de prematuros extremos de Unidades Neonatales con altas tasas de lactancia materna.

**Importancia clínica:** los resultados del presente trabajo demuestran (como la mayoría de los ECA y meta-análisis publicados)<sup>2</sup> que los probióticos disminuyen significativamente NEC estadio de Bell  $\geq 2$ , pero no confirman diferencias en la sepsis tardía (variable principal de estudio) o morbimortalidad neonatal.

Cabe tener en cuenta dos consideraciones. Primero, que la reducción absoluta de riesgo de NEC estadio de Bell  $\geq 2$  es, a diferencia de otros ECA, baja (2,4%, con un número necesario de pacientes a tratar de 43, IC 95% 23 a 333), posiblemente debido a la baja incidencia de NEC estadio de Bell  $\geq 2$  en el GP. Y, en segundo lugar, que la única diferencia significativa en sepsis tardía encontrada en  $\geq 28$  semanas de gestación (RR 0,51; IC 95% 0,29 a 0,88) debe interpretarse con precaución debido al pequeño tamaño muestral de este subgrupo (n = 52).

**Aplicabilidad en la práctica clínica:** a la vista de los resultados de este ECA, no se confirma que los probióticos disminuyan la sepsis tardía en prematuros extremos, pero lo que sí podemos afirmar es que los probióticos no aumentan la incidencia de sepsis (uno de los grandes hándicaps planteados para su uso). Así pues, este ECA apoya que la suplementación con probióticos de la alimentación enteral de prematuros extremos presenta un balance beneficios (menos NEC grave y/o mortalidad), riesgos (seguro, incluso para el potencial riesgo de infección) y costes favorable con los datos actuales.

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

## BIBLIOGRAFÍA

---

1. Cotten CM, Taylor S, Stoll B, Goldberg RN, Hansen NI, Sánchez PJ, *et al*; NICHD Neonatal Research Network. Prolonged duration of initial empirical antibiotic treatment is associated with increased rates of necrotizing enterocolitis and death for extremely low birth weight infants. *Pediatrics*. 2009;123:58-66.
2. González de Dios J, González Muñoz M. Probióticos y enterocolitis necrotizante del prematuro: to NEC or not to NEC?, ésta es la pregunta. *Nutr Hosp*. 2013;28:2115-23.