

EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

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

Artículos Valorados Críticamente

La combinación de simbióticos *Lactobacillus* spp. y *Bifidobacterium* parece la más eficaz en el tratamiento de recién nacidos prematuros

Carvajal Encina F¹, Aparicio Rodrigo M²

¹UPC Neonatal. Hospital La Serena. Facultad de Medicina. Universidad Católica del Norte. Chile.

²Pediatra. GS Entrevías. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid. Madrid. España.

Correspondencia: Fernando Carvajal Encina, fcarvajal@ucn.cl

Palabras clave en español: probióticos; prebióticos; recién nacido prematuro; nutrición enteral; enterocolitis necrotizante; metaanálisis.

Palabras clave en inglés: probiotics; prebiotics; infant, premature; enteral nutrition; enterocolitis, necrotizing, meta-analysis.

Fecha de recepción: 2 de julio de 2021 • **Fecha de aceptación:** 13 de julio de 2021

Fecha de publicación del artículo: 28 de julio de 2021

Evid Pediatr. 2021;17:29.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Carvajal Encina F, Aparicio Rodrigo M. La combinación de simbióticos *Lactobacillus* spp. y *Bifidobacterium* parece la más eficaz en el tratamiento de recién nacidos prematuros. Evid Pediatr. 2021;17:29.

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=2021;17:29>.

©2005-21 • ISSN: 1885-7388

La combinación de simbióticos *Lactobacillus* spp. y *Bifidobacterium* parece la más eficaz en el tratamiento de recién nacidos prematuros

Carvajal Encina F¹, Aparicio Rodrigo M²

¹UPC Neonatal. Hospital La Serena. Facultad de Medicina. Universidad Católica del Norte. Chile.

²Pediatra. CS Entrevías. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid. Madrid. España.

Correspondencia: Fernando Carvajal Encina, fcarvajal@ucn.cl

Artículo original: Chi C, Li C, Buys N, Wang W, Yin C, Sun J. Effects of Probiotics in Preterm Infants: A Network Meta-analysis. *Pediatrics*. 2021;147:e20200706.

Resumen

Conclusiones de los autores del estudio: la eficacia de los suplementos probióticos individuales es limitada, en comparación con el uso combinado de probióticos. Para lograr un efecto óptimo en la salud de los recién nacidos prematuros, se recomienda el uso combinado de prebióticos y probióticos, especialmente de *Lactobacillus* o *Bifidobacterium*.

Comentario de los revisores: este estudio muestra que el uso de simbióticos en recién nacidos prematuros (RNP) parece ser beneficioso, especialmente el uso combinado de *Lactobacillus* spp. y *Bifidobacterium* spp. Sin embargo, estos resultados deben ser tomados con precaución antes de trasladarlos a la práctica clínica, ya que aún no se pudo precisar la dosis ni tiempo de tratamiento más adecuados y eficacia en los RNP más inmaduros.

Palabras clave: probióticos; prebióticos; recién nacido prematuro; nutrición enteral; enterocolitis necrotizante; metaanálisis

Combination of symbiotics *Lactobacillus* spp. and *Bifidobacterium* seems the most effective in the treatment of preterm infants

Abstract

Authors' conclusions: the efficacy of single probiotic supplements is limited, compared to combined use of probiotics. To achieve optimal effect on premature infant health, combined use of prebiotic and probiotic, especially *Lactobacillus* or *Bifidobacterium*, is recommended.

Reviewers' commentary: this study shows that the use of synbiotics in premature infants seems to be beneficial, especially the combined use of *Lactobacillus* spp. and *Bifidobacterium* spp. However, these results should be taken with caution before translating them into clinical practice, as the most appropriate dose and time of treatment and efficacy in the most immature infants cannot yet be determined.

Key words: probiotics; prebiotics; infant, premature; enteral nutrition; enterocolitis, necrotizing, meta-analysis.

RESUMEN ESTRUCTURADO

Objetivo: valorar la evidencia disponible sobre la eficacia del uso de probióticos y prebióticos como suplemento en recién nacidos prematuros (RNP).

Diseño: revisión sistemática (RS) con metaanálisis en red (MAR).

Fuentes de datos: se realizó una búsqueda en PubMed, Cochrane Collaboration Central Register, Embase y ProQuest desde su inicio hasta junio de 2020, sin restricciones de idioma. Se utilizaron los términos clave (de forma libre y como descriptores): "premature infant", "low birth weight infant", "probiotics", "synbiotics" y los nombres de los probióticos más utilizados. Se revisó la bibliografía de los estudios seleccionados.

Selección de estudios: se seleccionaron solo estudios aleatorios controlados (ECA). Los criterios de inclusión fueron: RNP con peso <2500 g o edad gestacional <37 semanas; comparación de probiótico vs placebo o diferentes probióticos entre sí; comparación de probióticos y nistatina. La selección se realizó por dos autores de forma independiente. Las diferencias se resolvieron con la mediación de un tercer autor. La calidad de la evidencia se valoró con GRADE. Se seleccionaron 45 estudios de los 113 preseleccionados inicialmente.

Extracción de datos: las variables principales fueron la mortalidad e incidencia de enterocolitis necrotizante (NEC) (desde estadio II de Bell). Las variables secundarias fueron: incidencia de sepsis, periodo de tiempo hasta alcanzar la nutrición enteral completa y el tiempo de hospitalización. Los datos se obtuvieron por dos autores de forma independiente. Se descartó el sesgo de publicación. Se realizó un estudio de sesgos para cada ECA, encontrando en alguno alto riesgo de sesgo por falta de cegamiento en la evaluación de las variables de resultado y altas pérdidas, aunque en la mayoría el sesgo se consideró bajo. Con los datos obtenidos, se realizó un metaanálisis (MA) pareado de las variables de resultado principales y secundarias mediante un modelo de efectos aleatorios para obtener el tamaño del efecto. Posteriormente, un MAR mediante un modelo Bayesiano. Se hizo un estudio de inconsistencia, que fue negativo.

Resultados principales: los estudios incluyeron un total de 12 320 pacientes de 19 localidades diferentes y 14 intervenciones distintas. Los probióticos se administraron durante 2 a 9 semanas. La combinación *Bifidobacterium* con *Lactobacillus* (BL) se asoció con menor mortalidad (riesgo relativo [RR] 0,56; intervalo de confianza del 95% [IC 95]: 0,34 a 0,84) y de NEC (RR: 0,47; IC 95: 0,27 a 0,79) en comparación con el placebo. La combinación de *Lactobacillus* con prebióticos (LP) se asoció a menores tasas de NEC en relación con el placebo (RR: 0,06; IC 95: 0,01 a 0,41). La combinación de *Bifidobacterium* con prebióticos (BP) obtuvo los mejores resultados en el descenso de mortalidad (área bajo la curva de probabilidad de rango acumulativa [SUCRA]: 83,94%) y los LP sobre la NEC (95,62%). En relación con las variables secundarias, la combinación de LP se asoció con las tasas menores de sepsis (RR: 0,18; IC 95: 0,06 a 0,44) frente a placebo. Las BL se asociaron con un descenso del tiempo hasta conseguir la alimentación enteral completa (RR: 3,97; IC 95: 1,65 a 5,74) y tiempo de estancia hospitalaria (RR 7,3; IC 95: 0,99 a 14,13) en relación con placebo.

Conclusión: los probióticos de forma aislada no son útiles para el tratamiento de los RNP. Las asociaciones de prebióticos y probióticos, especialmente BL, son las más recomendables.

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflicto de intereses en relación con el estudio.

Fuente de financiación: ninguna.

COMENTARIO CRÍTICO

Justificación: el uso de probióticos en RNP ha sido objeto de múltiples ECA y RS (varias con MAR)¹⁻⁴. Ellas muestran que su uso influiría positivamente en los resultados de muerte, NEC o sepsis neonatal tardía. Sin embargo, el nivel bajo o moderado de certeza acerca de la eficacia relativa de los diferentes tipos de probióticos, prebióticos o simbióticos usados, requiere información adicional.

Validez o rigor científico: la RS se basó en una pregunta de investigación claramente definida. Describe adecuadamente la población objeto de estudio, intervenciones evaluadas y medidas de resultado utilizadas. La búsqueda bibliográfica fue exhaustiva y rigurosa. Se indica el número de estudios y de participantes incluidos. La calidad de los estudios se evaluó de forma apropiada. La mayoría de ellos tenían bajo riesgo de sesgo. El más frecuente fue el de detección (fallas en el cegamiento para la medición del resultado: 8 con alto riesgo y 11 con riesgo incierto). Las medidas de resumen utilizadas son adecuadas. Un gráfico de la red de estudios incluidos permite la visualización de la geometría de la red de tratamiento. Los resultados de las comparaciones por pares y de cada MA realizado están correctamente sintetizados en tablas de clasificación y diagramas de bosque. Las comparaciones por pares no mostraron evidencias de heterogeneidad para los resultados de muerte, NEC y sepsis. Sin embargo, fue muy elevada para los resultados de tiempo hasta conseguir la alimentación enteral completa (I²: 96%) y tiempo de estancia hospitalaria (I²: 88%), por lo que no se debió realizar el MA correspondiente.

El análisis de inconsistencia no mostró diferencias significativas entre las comparaciones directas e indirectas. Las conclusiones del estudio están adecuadamente justificadas.

Importancia clínica: entre las dificultades que ha presentado este tipo de estudios, ha sido el uso de diferentes cepas, mezclas de ellas y en algunos, el uso de prebióticos asociados. Además, diferencias en dosis, frecuencia y duración.

En este MA, BL se asoció con una reducción importante de la mortalidad (RR: 0,56; reducción absoluta del riesgo [RAR]: 5,04%, número necesario a tratar [NNT]: 20; IC 95: 14 a 41) y de NEC (RR: 0,47; RAR: 4,35%; NNT: 24; IC 95: 14 a 42) en comparación con el placebo. Estos resultados son concordantes con otros MAR¹⁻².

LP se asoció a menores tasas de NEC que el placebo (RR: 0,06; RAR: 4,94%; NNT: 21; IC 95: 12 a 77). BP obtuvo los mejores resultados en el descenso de mortalidad (área debajo de la curva de frecuencia acumulada: 83,94%) y LP sobre la NEC (95,62%). Sin embargo, el número y tamaño de los estudios que apoyan dichas conclusiones es bajo (BP: 1 estudio con 100 niños tratados; LP: 2 estudios, con 30 y 151 niños tratados). El efecto potencial de los prebióticos para mejorar los resultados abre una nueva línea de investigación. Lamen-

tablemente, este MAR no analizó en forma diferencial los resultados entre alimentados con leche humana (principal fuente de prebióticos) y alimentados con fórmula, pese a que se ha encontrado diferentes respuestas⁴.

Estos resultados deben ser interpretados con precaución. Los MAR y la ordenación de tratamientos basados en valores del área bajo la curva SUCRA tienen limitaciones, pues no consideran las diferencias en la magnitud del efecto entre tratamientos⁵ y están influidos por la calidad de la evidencia de los ECA⁵. Por otro lado, hay pocos datos de la eficacia en los niños extremadamente prematuros (solo 10 de los estudios tenían como promedio <28 semanas de edad gestacional), que es el grupo de más alto riesgo de muerte, ECN y sepsis.

Aplicabilidad en la práctica clínica: los resultados muestran cada vez con mayor nivel de certeza que el uso de simbióticos en RNP sería beneficioso, especialmente el uso combinado de *Lactobacillus* spp. y *Bifidobacterium* spp. Sin embargo, estos resultados deben ser tomados con precaución antes de trasladarlos a la práctica clínica, ya que aún no se pudo precisar la dosis ni tiempo de tratamiento más adecuados y eficacia en los RNP más inmaduros.

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

BIBLIOGRAFÍA

1. Van den Akker CHP, van Goudoever JB, Szajewska H, Embleton ND, Hojsak I, Reid D, et al. Probiotics for Preterm Infants: A Strain-Specific Systematic Review and Network Meta-analysis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;67:103-22.
2. Morgan RL, Preidis GA, Kashyap PC, Weizman AV, Sadeghirad B. Probiotics Reduce Mortality and Morbidity in Preterm, Low-Birth-Weight Infants: A Systematic Review and Network Meta-analysis of Randomized Trials. *Gastroenterology.* 2020;159:467-80.
3. Bi LW, Yan BL, Yang QY, Li MM, Cui HL. 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 (Baltimore).* 2019;98:e17521.
4. Beghetti I, Panizza D, Lenzi J, Gori D, Martini S, Corvaglia L, et al. Probiotics for Preventing Necrotizing Enterocolitis in Preterm Infants: A Network Meta-Analysis. *Nutrients.* 2021;13:192.
5. Mbuagbaw L, Rochweg B, Jaeschke R, Heels-Andsell D, Alhazzani W, Thabane L, et al. Approaches to interpreting and choosing the best treatments in network meta-analyses. *Syst Rev.* 2017;6:79.