

EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

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

Editorial

Probióticos y enterocolitis necrotizante: ¿dónde estamos en 2021?

Suárez Rodríguez M, Solís Sánchez G

Servicio de Neonatología. AGC de Pediatría. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo. España.

Correspondencia: Marta Suárez Rodríguez, mrs1070@hotmail.com

Fecha de recepción: 23 de julio de 2021 • Fecha de aceptación: 2 de septiembre de 2021
Fecha de publicación del artículo: 15 de septiembre de 2021

Evid Pediatr. 2021;17:27.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Suárez Rodríguez M, Solís Sánchez G. Probióticos y enterocolitis necrotizante: ¿dónde estamos en 2021? Evid Pediatr. 2021;17:27.

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;17:27>.

©2005-21 • ISSN: 1885-7388

Probióticos y enterocolitis necrotizante: ¿dónde estamos en 2021?

Suárez Rodríguez M, Solís Sánchez G

Servicio de Neonatología. AGC de Pediatría. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo. España.

Correspondencia: Marta Suárez Rodríguez, msr1070@hotmail.com

La enterocolitis necrotizante (ECN) es un problema muy importante del neonato prematuro por su elevada morbimortalidad asociada. Su etiología no está bien determinada y su desarrollo responde más a una “tormenta perfecta” de factores que a una causa única. Algunos autores, incluso, mantienen que no se trata de un único cuadro, sino que existen distintas enfermedades dentro del cajón de sastre que llamamos ECN, en los que la isquemia, la perforación, la intolerancia digestiva o la disbiosis jugarían distintos papeles¹. En cualquier caso, desde hace muchos años se buscan actuaciones encaminadas a prevenir su aparición, junto a estrategias para mejorar su tratamiento y pronóstico, sin que existan criterios claros ni actitudes generalizadas a nivel internacional²⁻⁵.

En este sentido, la aparición de nuevas tecnologías de laboratorio en microbiología, no dependientes de cultivo, han posibilitado el estudio en profundidad de la microbiota intestinal de los prematuros y su relación con los factores implicados en el desarrollo de ECN^{6,7}. La microbiota de los prematuros presenta diferencias cuantitativas y cualitativas importantes respecto a los nacidos a término, en gran medida debidas al entorno ecológico de nuestras Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN), pero también a los tratamientos y cuidados que reciben estos pequeños pacientes. Se habla de un desbalance o disbiosis en su microbiota, con un aumento de *Proteobacterias* y una disminución de *Firmicutes*, pero también de una importante modificación en la diversidad del ecosistema intestinal⁸.

Además de los avances en el conocimiento de la microbiota, otro factor muy estudiado en los últimos años es la inmunidad perinatal, que resulta esencial en la colonización inicial del tracto digestivo y, con seguridad, juega un papel primordial en el desencadenamiento de la ECN en los grandes prematuros. La ECN podría relacionarse con una hiperrespuesta inflamatoria en un momento determinado de la evolución de estos pequeños, con una activación exagerada de los receptores *toll-like* y la puesta en marcha de una cascada inflamatoria excesiva y muy dañina⁹.

En la historia de la prevención de la ECN se han valorado distintos factores, algunos con mayor evidencia probada que otros. El tipo de alimentación y su ritmo de instauración, la nutrición enteral coincidiendo con transfusiones de sangre, con catéteres umbilicales o con el uso de fármacos como la indometacina, ibuprofeno o drogas vasoactivas, han sido valorados en múltiples estudios, con diferentes resultados, muchas veces contradictorios¹.

Actualmente, la prevención de la ECN se basa en tres pilares básicos: el uso de lactancia materna (propia o donada), el consumo sensato de antibióticos en nuestras UCIN y el uso de pre y probióticos.

La lactancia materna es, sin duda, el factor más importante en la profilaxis de la ECN y las políticas de promoción de uso de leche humana propia en la alimentación de los prematuros son esenciales. Clásicamente se dice que la leche materna es el factor más importante en la disminución de la ECN y que, en su defecto, el uso de leche materna donada es superior al uso de leche de fórmula para prematuros. La leche materna donada, congelada y pasteurizada, pierde parte de su capacidad inmunitaria, pero sigue siendo superior a la leche de fórmula en esta prevención. El ritmo en la introducción de la alimentación enteral es otro factor que, recientemente, se ha estudiado, concluyéndose que no es necesario un ritmo especialmente lento ya que, además de no tener ventajas *per se*, sí aumenta el tiempo de alimentación intravenosa y de catéteres centrales, con los riesgos que esto supone¹⁰⁻¹².

En segundo lugar, el uso juicioso de antibióticos en las UCIN tiene grandes ventajas, directas e indirectas, sobre el riesgo de ECN. La antibioterapia es un factor importante en la alteración de la microbiota del prematuro, induce resistencias y promueve la aparición de una flora de riesgo en las UCIN, lo que conlleva por distintas vías a un mayor riesgo de ECN^{13,14}. El uso de antibióticos es con frecuencia necesario en estos niños, pero debe realizarse de forma adecuada, evitando su abuso. La tendencia actual es a disminuir en gran medida su utilización y acortar en lo posible su duración, a través de los marcadores de infección y del diagnóstico microbiológico independiente de cultivo.

El tercer pilar de la prevención de la ECN es el uso de pre y probióticos, tema discutido desde hace años y apoyado por distintos organismos y sociedades científicas. Se postula que los probióticos tienen un efecto beneficioso en la prevención de la ECN gracias a muchas de sus propiedades. Entre ellas, destacan la capacidad de producir sustancias antimicrobianas como ácido láctico y otros ácidos de cadena corta, que afectan al metabolismo bacteriano y a la producción de toxinas; disminuir el pH intestinal favoreciendo el crecimiento de organismos no patógenos; regular la expresión de genes cito-protectivos y de genes proinflamatorios; y aumentar la resistencia a la colonización bacteriana, al competir con patógenos para unirse a los sitios de adhesión en el epitelio intestinal y, así, regular la inmunidad celular y el equilibrio de linfocitos Th1:Th2¹⁵.

Existen numerosas publicaciones recientes que presentan metanálisis en los que se estudia la relación entre probióticos y ECN¹⁶⁻²¹. En ellos se compara la administración preventiva de probióticos frente a la administración de placebo a grupos de recién nacidos prematuros. En la gran mayoría se observa una reducción del riesgo de desarrollar un cuadro de ECN grave, de sepsis, e incluso, un descenso de la mortalidad en los grupos de recién nacidos tratados con probióticos. En los últimos metanálisis publicados se objetiva también un descenso en los días en que se consigue la nutrición enteral exclusiva y en los días de hospitalización.

A pesar de todos estos efectos beneficiosos, es difícil realizar una recomendación válida para la práctica clínica diaria debido a la gran heterogeneidad de los probióticos utilizados. Se ha demostrado que el efecto de los probióticos es dependiente de la especie, por lo que los resultados de los ensayos clínicos no son superponibles unos a otros. Uno de los pocos trabajos que analiza el tipo de probiótico que sería más adecuado es el de Cheng Chi y colaboradores¹⁹, que concluyen que la asociación de *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* tiene más beneficios que otras combinaciones o que un probiótico aislado, en la reducción de ECN grave y mortalidad. En este número de *Pediatría Basada en la Evidencia* se presenta un artículo de valoración crítica de este trabajo²², cuyas conclusiones son de gran interés. En cualquier caso y, aunque esta combinación parezca la más adecuada, la dosis, el preparado, el momento de inicio, la posología o la duración de la administración del probiótico también varía de unos trabajos a otros.

En España solo se utilizan los probióticos en el 20% de las UCIN^{5,23} y este dato sirve para confirmar que en 2021 los neonatólogos españoles todavía no tienen claro el papel de estos en la profilaxis de la ECN. Después de más de 10 años de ensayos clínicos y metanálisis, continuamos con las mismas dudas: si usarlos o no y, de usarlos, cuales cuándo y cómo hacerlo.

Ante este panorama, lo que resulta esencial es volver a destacar el papel de la lactancia materna en la prevención de esta enfermedad, se usen o no los probióticos, así como de otras circunstancias epidemiológicas de las unidades. Por este motivo, creemos primordial analizar los resultados de metanálisis como el que se presenta en este número, siempre teniendo en cuenta el control de los distintos factores que puedan modificar o confundir el efecto preventivo de estas actuaciones.

BIBLIOGRAFÍA

1. Neu J. Necrotizing Enterocolitis: The Future. *Neonatology*. 2020;117:240-4.
2. Müller MJ, Paul T, Seeliger S. Necrotizing enterocolitis in premature infants and newborns. *J Neonatal Perinatal Med*. 2016;9:233-42.
3. Gephart SM, Gordon PV, Penn AH, Gregory KE, Swanson JR, Maheshwari A, et al. Changing the paradigm of defining, detecting, and diagnosing NEC: Perspectives on Bell's stages and biomarkers for NEC. *Semin Pediatr Surg*. 2018; 27:3-10.
4. Gupta A, Paria A. Etiology and medical management of NEC. *Early Hum Dev*. 2016;97:17-23.
5. Adams M, Bassler D, Darlow BA, Lui K, Reichman B, Hakansson S, et al. Preventive strategies and factors associated with surgically treated necrotising enterocolitis in extremely preterm infants: an international unit survey linked with retrospective cohort data analysis. *BMJ Open* 2019;9:e031086.
6. Arboleya S, Binetti A, Salazar N, Fernández N, Solís G, Hernández-Barranco A, et al. Establishment and development of intestinal microbiota in preterm neonates. *FEMS Microbiol Ecol*. 2012;79:763-72.
7. Saturio S, Nogacka AM, Suárez M, Fernández N, Mantecón L, Mancabelli L, et al. Early-Life Development of the Bifidobacterial Community in the Infant Gut. *Int J Mol Sci*. 2021 Mar 25;22:3382.
8. Neu J, Pammi M. Pathogenesis of NEC: Impact of an altered intestinal microbiome. *Semin Perinatol*. 2017;41:29-35.
9. Sampah MES, Hackam DJ. Prenatal Immunity and Influences on Necrotizing Enterocolitis and Associated Neonatal Disorders. *Front Immunol*. 2021;12:650709.
10. Miller J, Tonkin E, Damarell RA, McPhee AJ, Sukanuma M, Sukanuma H, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Human Milk Feeding and Morbidity in Very Low Birth Weight Infants. *Nutrients*. 2018;10:707.
11. Quigley M, Embleton ND, McGuire W. Formula versus donor breast milk for feeding preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;7:CD002971.
12. Dutta S, Singh B, Chessell L, Wilson J, Janes M, McDonald K, et al. Guidelines for feeding very low birth weight infants. *Nutrients*. 2015;7:423-42.
13. Arboleya S, Sánchez B, Milani C, Duranti S, Solís G, Fernández N, et al. Intestinal microbiota development in preterm neonates and effect of perinatal antibiotics. *J Pediatr*. 2015; 166:538-44.

14. Aguilar-López M, Dinsmoor AM, Ho TTB, Donovan SM. A systematic review of the factors influencing microbial colonization of the preterm infant gut. *Gut Microbes*. 2021; 13:1-33.
15. Patel RM, Underwood MA. Probiotics and Necrotizing enterocolitis. *Semin Pediatr Surg*. 2018;27:39-46.
16. Deshmukh M, Patole S. Prophylactic probiotic supplementation for preterm neonates-a systematic review and meta-analysis of nonrandomized studies. *Adv Nutr*. 2021; 12:1411-23.
17. Morgan RL, Preidis GA, Kashyap PC, Weizman AV, Sadeghirad B; McMaster Probiotic, Prebiotic, and Synbiotic Work Group. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. Underwood MA. Probiotics and the prevention of necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg*. 2019;54:405-412.
22. 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.
23. Zozaya C, Ávila-Álvarez A, Somoza Argibay I, García-Muñoz Rodrigo F, Oikonomopoulou N, Encinas JL, et al. Prevención, diagnóstico y tratamiento de la enterocolitis necrosante en recién nacidos menores de 32 semanas al nacimiento en España. *An Pediatr*. 2020;93:161-169.