



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA  
SECRETARÍA DE SALUD**

**ADMINISTRACIÓN DE PROBIÓTICOS COMO ESTRATEGIA DE  
PREVENCIÓN DE ENTEROCOLITIS NECROSANTE EN RECIÉN  
NACIDOS**

**T E S I S  
PARA OBTENER DIPLOMA DE LA SUBESPECIALIDAD  
DE GASTROENTEROLOGÍA Y NUTRICIÓN PEDIÁTRICA  
P R E S E N T A  
DANTE VLADIMIR BACARREZA NOGALES**

TUTOR:  
DR. JAIME A. RAMÍREZ MAYANS

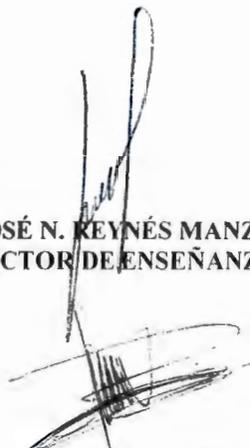
CO-TUTOR:  
DRA. ERICKA MONTIJO BARRIOS

ASESOR METODOLÓGICO:  
DR. IGNACIO MORA MAGAÑA



MÉXICO, D.F.

2007



**DR. JOSÉ N. KEYNÉS MANZUR**  
**DIRECTOR DE ENSEÑANZA**

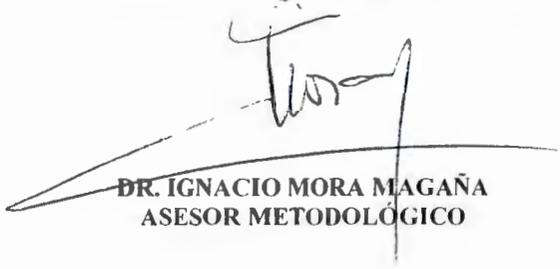
**DRA. MIRELLA VAZQUEZ RIVERA**  
**JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSTGRADO**



**DR. JAIME ALFONSO RAMÍREZ MAYANS**  
**DIRECTOR MÉDICO**  
**PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE GASTROENTEROLOGÍA Y**  
**NUTRICIÓN PEDIÁTRICA**  
**TUTOR DE TESIS**



**DRA. ERICKA MONTIJO BARRIOS**  
**CO-TUTOR DE TESIS**



**DR. IGNACIO MORA MAGAÑA**  
**ASESOR METODOLÓGICO**

## ÍNDICE DE MATERIAS

<b>RESUMEN</b>	<b>1</b>
<b>ANTECEDENTES</b>	<b>2</b>
<b>OBJETIVO</b>	<b>10</b>
<b>CRITERIOS PARA LA VALORACIÓN DE LOS ESTUDIOS DE ESTA REVISIÓN</b>	<b>11</b>
<b>ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA PARA LA IDENTIFICACIÓN DE LOS ESTUDIOS</b>	<b>11</b>
<b>MÉTODOS DE LA REVISIÓN</b>	<b>12</b>
<b>DESCRIPCIÓN DE LOS ESTUDIOS</b>	<b>13</b>
<b>CALIDAD METODOLÓGICA</b>	<b>16</b>
<b>RESULTADOS</b>	<b>17</b>
<b>DISCUSIÓN</b>	<b>20</b>
<b>CONCLUSIONES DE LOS AUTORES</b>	<b>22</b>
<b>POTENCIAL CONFLICTO DE INTERÉS</b>	<b>23</b>
<b>REFERENCIAS</b>	<b>24</b>
<b>TABLAS</b>	
<b>Tabla 1. Eficacia clínica</b>	<b>27</b>
<b>Tabla 2. Medidas de resultado secundario y resumen de los artículos incluidos</b>	<b>28</b>

## RESUMEN

### Antecedentes

La enterocolitis necrosante (ECN) es la enfermedad gastrointestinal médica y quirúrgica más frecuente en la etapa neonatal, de etiología multifactorial, siendo la prematuridad el factor más importante.

Se han diseñado estrategias para la prevención, como son el uso de corticoides prenatales, inicio temprano de alimentación, leche materna y el uso de probióticos.

### Objetivo

Evaluar la eficacia de los probióticos, independientemente del tipo, como estrategia de prevención de la enterocolitis necrosante, comparado con un grupo control.

### Estrategia de búsqueda para la identificación de los estudios

La estrategia de búsqueda incluyó el Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados, MEDLINE, EMBASE, LILACS y SCIELO, utilizando los siguientes términos MeSH o palabras de texto: (probiotics) AND (oral) AND (necrotizing) AND (infant, newborn/OR infant, low birth weight/OR infant, very low birth weight/OR infant, premature/OR infant, premature, diseases) OR (neonate: OR prematur\*: OR newborn) AND (clinical trial OR Randomised Controlled Trials). No se aplicó ninguna restricción de idioma.

### Resultados principales

Inicialmente se identificaron 51 artículos, se incluyeron únicamente 5 estudios, todos compararon la disminución de la frecuencia de enterocolitis necrosante al administrar probiótico de manera profiláctica. Se reclutaron 3655 neonatos, se observan resultados heterogéneos, probablemente relacionado con la diferencia en las cepas y géneros de probióticos, así como la dosis y su duración, por lo cual no se pudo realizar meta-análisis.

### Conclusión de los autores

No hay pruebas suficientes provenientes de los estudios actualmente disponibles para concluir que la administración profiláctica de probióticos disminuya la frecuencia de ECN. Sin embargo dada la asociación entre el desarrollo de una "monoflora" y la ECN, la administración de probióticos puede ser una medida para proteger a los recién nacidos, especialmente pretérmino, mediante el refuerzo artificial de la diversidad de la flora, o al evitar la colonización por patógenos potenciales.

## ANTECEDENTES

La enterocolitis necrosante (ECN) es la enfermedad gastrointestinal médica y quirúrgica más frecuente en la etapa neonatal. Es más común en prematuros, y tiene una mortalidad de hasta el 50% cuando ocurre en menores de 1500 g de peso al nacer. En Estados Unidos de Norteamérica la ECN representa el 1 a 5 % de los pacientes admitidos en las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN) y puede presentarse en uno a tres por cada 1000 nacidos vivos. Se menciona que presenta anualmente una incidencia de 1200 a 96000 casos, con más de 2600 muertes al año.<sup>1</sup>

La incidencia varía de acuerdo al país, y puede ser diferente en centros hospitalarios de un mismo país. En Japón la incidencia en recién nacidos de muy bajo peso es de 1 a 2%, en Austria 7%, en Grecia 10%, en Argentina 14%, y en Hong Kong del 28%.<sup>2,3,4</sup> En México no existen reportes respecto a su incidencia.

La mayoría de los casos de ECN se asocian a prematuridad, pero un 10% de los pacientes son de término. Estos pacientes tienen un inicio más temprano (primeras 48 horas de vida) y en ellos generalmente la evolución es fulminante.<sup>5</sup>

Se desconoce la etiología exacta; lo más probable es que sea multifactorial. La principal teoría de la ECN menciona la necesidad en la coexistencia de tres elementos: 1) hipoxia intestinal, 2) presencia de bacterias patógenas posiblemente invasoras, y 3) sustrato en forma de alimentación enteral. El pensamiento más reciente añade el posible papel de la vasoconstricción en respuesta a estímulos inflamatorios de otros tipos.<sup>6</sup> Sin embargo el factor más importante y consistente en la ECN lo es la prematuridad. La ECN resulta de la pérdida de la integridad de la mucosa intestinal en un tracto gastrointestinal relativamente inmaduro. El sustrato aportado por la alimentación enteral, es aprovechado por las bacterias, mismas que proliferan e invaden la mucosa,

produciendo inflamación y finalmente necrosis coagulativa de las zonas afectadas. <sup>7</sup> La etiología infecciosa, ha sido sugerida, pues se han reportado brotes en la UCIN o en los cuneros; sin embargo, ningún microorganismo por sí solo ha podido ser identificado como agente causal. <sup>8</sup>

Las principales manifestaciones clínicas de la ECN son gastrointestinales. El signo más temprano y frecuente es la distensión abdominal; le sigue la intolerancia al alimento con aumento del residuo gástrico y vómito. Puede observarse sangre fresca por recto o sangre oculta en heces, la que se puede determinar mediante la utilización de tira reactiva, y ocasionalmente diarrea. Si la enfermedad avanza aumenta la distensión abdominal, se presenta ascitis, y si existe necrosis de asas intestinales se verá eritema de la pared abdominal. En casos de perforación intestinal la pared del intestino se puede observar de color verde por el meconio intraperitoneal que se visualiza a través de la pared del abdomen.

Los síntomas sistémicos son inespecíficos e iguales a los de sepsis, hemorragia intracraneal, hipoglucemia, etc. Generalmente inician con distermia y letargia, a los que se agrega posteriormente apnea, bradicardia e hipoperfusión tisular periférica. Cuando la enfermedad avanza además hay datos de choque cardiovascular y sepsis (choque séptico y coagulación intravascular diseminada).

Las radiografías son esenciales para el diagnóstico de ECN. Se prefiere la radiografía de abdomen antero-posterior y la lateral izquierda con el paciente en decúbito dorsal para ver el patrón intestinal de aire y poder identificar aire libre abdominal.

El íleo intestinal es el dato más frecuente. Puede observarse dilatación y engrosamiento de asas intestinales con niveles hidroaéreos en la radiografía en decúbito. El diagnóstico patognomónico es la presencia de gas intramural

(neumatosis intestinal). El aire se encuentra presente entre las capas subserosa y muscular del intestino. La pneumatosis se debe a la producción de hidrógeno por las bacterias. Se han descrito varios patrones de pneumatosis; los más comunes son el quístico (burbujas de aire en la submucosa, que pueden simular materia fecal en el intestino grueso) y el de doble riel, formado por la coalescencia de burbujas de aire paralelas a la luz intestinal.

La presencia de aire subdiafragmático refleja la complicación más importante de la ECN, que consiste en necrosis y perforación, y que ocurre hasta en una tercera parte de los pacientes; su presencia hace el diagnóstico definitivo de ECN. El neumoperitoneo es la única indicación absoluta de cirugía. Se observa mejor en la radiografía en posición decúbito lateral izquierda. El aire se desplaza hacia una porción no dependiente del abdomen y es visto entre la pared abdominal y el hígado. En ocasiones es muy difícil identificar el aire libre, porque se reúne en la región central (signo del balón de fútbol americano) y se observa en la radiografía antero-posterior delineando el ligamento falciforme y las arterias umbilicales.

Se ha utilizado el ultrasonido abdominal, las placas de rayos X contrastadas y hasta la resonancia magnética en el diagnóstico de ECN, pero la utilidad de estos métodos aún no ha sido bien establecida.<sup>9</sup>

En 1973, Bell y colaboradores<sup>10</sup> intentaron estratificar a la ECN por su presentación y gravedad. En 1987 se modificaron los criterios originales introduciendo aspectos terapéuticos y pronósticos. Si bien la estratificación de ECN es útil para determinar el tratamiento apropiado, cada paciente debe ser visto de manera individualizada por encima de estas categorías, y habrá de establecerse un manejo específico.

**Cuadro N° 1**  
**Criterios de Bell**

<b>ESTADIOS</b>	<b>SIGNOS SISTÉMICOS</b>	<b>SIGNOS INTESTINALES</b>	<b>SIGNOS RADIOGRÁFICOS</b>
I. Sospecha de ECN	Inestabilidad térmica, apnea, bradicardia	Residuo gástrico aumentado, leve distensión abdominal, sangre oculta en heces	Normal o íleo leve
IIA. ECN leve	Similar a estadio I	Distensión abdominal prominente ± dolorosa, ausencia de ruidos intestinales, sangre macroscópica en heces	Íleo, asas dilatadas, neumatosis focal
IIB. ECN moderada	Acidosis metabólica leve y trombocitopenia	Edema de pared abdominal y dolor ± masa palpable	Neumatosis extensa, ascitis temprana, ± gas en vena porta
IIIA. ECN grave	Acidosis respiratoria y metabólica, hipotensión, oliguria, CID	Mayor edema de pared y eritema con induración	Ascitis prominente, asa intestinal persistente, sin aire libre en la cavidad
IIIB. ECN complicada	Indicios clínicos y de laboratorio de deterioro, choque	Indicios de perforación intestinal	Neumoperitoneo

En cuanto al manejo médico general debe hacerse de acuerdo a la condición del paciente, manteniendo un adecuado estado hemodinámico y ventilatorio, se deben de corregir los trastornos ácido-base e hidro-electrolítico. El empleo de antibióticos se indica después de la obtención de hemocultivos. Siempre debe suspenderse la vía oral y descomprimirse el estómago. La vigilancia de sangre

en las heces es de ayuda en la evolución de la enfermedad, pero más importante lo es la vigilancia radiológica para evaluar la progresión de la enfermedad. Las complicaciones pueden ser inmediatas como choque, sepsis, necrosis tubular aguda, perforación o absceso intra-abdominal; las tardías son estenosis, síndrome de intestino corto, malabsorción intestinal y colestasis.

De 34 a 50% de los pacientes con ECN necesitarán cirugía. En niños con un peso mayor de 1500 g al nacimiento la laparotomía con resección del intestino necrótico es el procedimiento de elección.<sup>11</sup> Si la resección intestinal es extensa, estos pacientes presentarían como complicación síndrome de intestino corto, lo que incrementa la morbilidad y mortalidad de este tipo de pacientes así como su estancia intrahospitalaria y consecuentemente los costos.

Estrategias para la prevención de ECN han sido desarrolladas en los últimos años, basadas en observaciones clínicas y datos experimentales. A continuación se mencionan algunas de estas.

Con respecto a la alimentación, iniciarla de manera temprana o tardía, progresarla en forma lenta o rápida, para llegar a la alimentación completa por vía enteral, no ha demostrado poseer un efecto o relación con la incidencia de ECN.<sup>12,13</sup>

La mayoría de estos estudios concluyen que la administración de esteroides en la etapa antenatal disminuye la incidencia de ECN.<sup>14</sup> Sin embargo también se han reportado que el uso de esteroides puede incrementar la incidencia de ECN.<sup>15</sup> Estos parecen actuar acelerando la maduración enzimática gastrointestinal, sin embargo la evidencia no es suficiente.

Foster y Cole, en su estudio para el grupo de colaboración neonatal de la revisión de Cochrane, concluyeron que la evidencia disponible no apoya la administración de la inmunoglobulina oral para la prevención de ECN. Aunque la

inmunoglobulina intravenosa (IVIG) ha demostrado su utilidad para disminuir la incidencia de infección nosocomial, no ha demostrado su utilidad en la disminución de la incidencia de ECN en niños prematuros.<sup>16,17</sup>

Amin y colaboradores<sup>18</sup> mencionan que la suplementación con L-arginina reduce la incidencia de ECN en niños prematuros. Aunque son necesarios realizar estudios en el futuro que puedan esclarecer el papel de aminoácidos tales como L-arginina y otros componentes como L-carnitina en la patogenia de ECN.

Para el grupo de colaboración neonatal de la revisión de Cochrane, Bury y Tudehope<sup>19</sup> evaluaron recientemente cinco ensayos donde antibióticos orales fueron utilizados como profilaxis para ECN en recién nacidos pretérmino de bajo peso al nacer. Aunque su análisis sugiere que los antibióticos orales reducen perceptiblemente la incidencia de ECN y de muertes relacionadas a ECN, existe preocupación en lo referente a los efectos adversos del uso oral de los antibióticos, particularmente el desarrollo de bacterias resistentes. Concluyen que la evidencia disponible no apoya la administración rutinaria de los antibióticos orales profilácticos para la prevención de ECN.

Estudios epidemiológicos en animales y humanos demostraron que la leche humana disminuye la incidencia de ECN.<sup>20,21</sup> Son múltiples los factores presentes en leche humana que se presumen pueden prevenir el desarrollo de ECN, incluyendo las inmunoglobulinas, eritropoyetina, interleucina 10 (IL-10), factor de crecimiento epidérmico, y acetilhidrolasa del factor activador de plaquetas (PAF-AH).

Algunos autores mencionan la administración de probióticos como estrategia para la prevención de la enterocolitis necrosante. Y estos serán objeto de análisis en la presente revisión.

En 1965 Lilly y Stillwell utilizaron por primera vez el término de probiótico, para nombrar así a los productos de la fermentación gástrica.<sup>22</sup> Esta palabra se deriva de dos vocablos, del latín - pro - que significa por o en favor de, y del griego - bios - que quiere decir vida. Esta definición fue modificada y se redefinió el término de probióticos como "microorganismos y compuestos que participan en el balance y desarrollo microbiano intestinal". En la actualidad la definición de probióticos ha sido dada por R. Fuller en 1989 como "aqueellos microorganismos vivos, principalmente bacterias y levaduras, que son agregados como suplemento en la dieta y que afectan en forma beneficiosa al desarrollo de la flora microbiana en el intestino".<sup>23</sup>

Los criterios de inclusión para considerar como probiótico aun microorganismo son: 1) ser de origen humano; 2) no tener propiedades patógenas; 3) resistir los procesos tecnológicos, en especial, que su viabilidad persista en el vehículo utilizado; 4) manifestar estabilidad frente a los ácidos y la bilis; 5) disponer de capacidad de adhesión al tejido epitelial blanco; 6) persistir en el tracto gastrointestinal; 7) producir sustancias antimicrobianas; y 8) tener capacidad para aumentar de modo positivo las funciones inmunes y las actividades metabólicas<sup>24</sup>.

Existen 3 clases de Probióticos, 1) bacterias productoras de ácido láctico: *Lactobacillus species*, *Bifidobacterium species*, *Enterococcus faecium*; 2) bacterias no productoras de ácido láctico: *Escherichia coli* y *Bacillus species*; 3) levaduras: *Saccharomyces boulardii*. Otra forma de clasificarlos es por géneros: 1) Género Lactobacilli: *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. dulbrueckii bulgaricus*, *L. reuteri*, *L. brevis*, *L. cellobiosus*, *L. curvatus*, *L. fermentum*, *L. plantarum*; 2) Género de Cocos gram positivo: *Lactococcus lactis cremoris*, *Streptococcus salivarius termophilus*, *Enterococcus faecium*, *S. diaacetylactis*, *S. intermedius*; 3) Género Bifidobacteria: *B. bifidum*, *B. adolescentes*, *B. animalis*, *B. infantis*, *B. longus*, *B. thermophilum*.<sup>25</sup>

El primer estudio sobre el uso de probióticos como estrategia de prevención de la ECN se describió por Caplan y colaboradores <sup>26</sup> en un modelo animal, utilizando ratas Sprague-Dawley. Estas se obtenían mediante operación cesárea a los 21.5 días evitando la administración de leche materna, los animales fueron alimentados con fórmula artificial (200 kcal/kg por día) a través de una sonda orogástrica, cada 3 días, además de exponerlos a asfisia dos veces al día (50 segundos de exposición a nitrógeno durante 10 minutos a 4 °C). Posterior a esto del 70 al 80% de los animales desarrollaban características clínicas y patológicas de enterocolitis necrosante alrededor de las 96 horas de vida. En el estudio se administró 10<sup>9</sup> UFC de *Bifidobacterium infantis*, por día, a través de la sonda orogástrica, midiendo el grado de colonización, activación de la cascada inflamatoria y la incidencia de enterocolitis necrosante. Ellos encontraron que de la suplementación de *Bifidobacterium*, resultaba la colonización del lumen intestinal entre las 24 y 48 horas, comparados con la ausencia de la misma, en el grupo placebo; de igual manera demostraron que la colonización intestinal por *Bifidobacterium* reducía la incidencia de enterocolitis necrosante y muerte, comparado con el grupo de animales tratados con placebo. (ECN 5/22 contra 18/26 del grupo placebo; p < 0.05). Finalmente el tratamiento con *Bifidobacterium* reducía la endotoxemia (valor medio: 190 unidades de endotoxinas del grupo control contra, 21 unidades de endotoxinas en el grupo que se suplementó prebiótico; p < 0.01) y la expresión intestinal del gen PLA<sub>2</sub> comparado con el grupo de control. Esto parece demostrar que la colonización por bifidobacterias, disminuye el riesgo para desarrollar enterocolitis necrosante mediante la inmunomodulación de la cascada inflamatoria.

Los probióticos pueden servir de ayuda para establecer una flora normal no patógena, al evitar la unión de las bacterias patógenas al enterocito, así como por la producción local de sustancias antimicrobianas y por la alteración del pH de la luz intestinal, al producir ácidos grasos volátiles de cadena corta,

potencialmente microbicidas, que pueden inhibir la proliferación de microorganismos patógenos.<sup>26</sup> Otros datos experimentales indican que los probióticos, además de regenerar la microflora normal, pueden reducir alteraciones patológicas de la permeabilidad celular a las moléculas o a las bacterias, reforzando las defensas de la mucosa intestinal contra los agentes patógenos.<sup>27</sup>

En recién nacidos pretérmino en unidades de cuidados intensivos, existe un patrón anormal de colonización intestinal, en comparación con recién nacidos de término sanos. El género *Bifidobacteria* aparece primero en las evacuaciones de recién nacidos de término, alimentados al pecho materno desde los 4 días de edad. En contraste, en el recién nacido de bajo peso al nacimiento, la flora bifidobacterial aparece a una edad media de 11 días de edad y llega a ser predominante en promedio a los 20 días.<sup>28</sup> Además del retraso en la colonización normal con lactobacilos y bifidobacterias en recién nacidos de pretérmino, el uso de antibióticos, procedimientos en el control de la infección tales como lavado de manos, la exposición reducida a la microflora materna, la utilización de incubadoras cerradas, y alimentaciones estériles, todo esto dirigido a limitar el grado de exposición y de tal modo la colonización con microorganismos comensales normales. El patrón anormal que resulta de la colonización en recién nacidos pretérmino puede crear un depósito de bacterias antibiótico-resistentes, con el potencial de contribuir al desarrollo de ECN.<sup>21</sup>

## **OBJETIVO**

Evaluar la eficacia de los probióticos en general, independientemente del tipo, como estrategia de prevención de la enterocolitis necrosante, comparado con un grupo control.

## **CRITERIOS PARA LA VALORACIÓN DE LOS ESTUDIOS DE ESTA REVISIÓN**

### **Tipos de estudios**

Ensayos controlados, aleatorizados y cuasi aleatorizados.

Que hayan administrado probióticos como única maniobra, o bien comparado con otras maniobras.

### **Tipos de participantes**

Recién nacidos, en los cuales se pudo iniciar la vía enteral.

Se incluyeron todos los estudios que utilizaron probióticos, sin importar la cepa.

No se incluyen estudios que se realizaron en animales. Tampoco aquellos estudios que incluyeran más de una maniobra.

### **Tipos de medidas de resultado**

Medidas de resultado primarias

(1) Eficacia clínica: La disminución en la frecuencia de aparición de enterocolitis necrosante.

Medidas de resultado secundarias

(1) Grado de gravedad clínica al comparar los grupos

(2) Ganancia ponderal

## **ESTRATEGÍA DE BÚSQUEDA PARA LA IDENTIFICACIÓN DE LOS ESTUDIOS**

Se utilizó la estrategia de búsqueda estándar del Grupo de Revisión Cochrane de Neonatología (Cochrane Neonatal Review Group). La estrategia incluyó

búsquedas electrónicas en el Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (Cochrane Central Register of Controlled Trials) (CENTRAL, The Cochrane Library, 2007), MEDLINE (1966 a febrero de 2007), EMBASE (1980 a enero de 2007), LILACS (1990 a Junio de 2006) y SCIELO además en revisiones anteriores incluidas las referencias cruzadas. Se hicieron búsquedas de artículos relevantes en MEDLINE y EMBASE, utilizando los siguientes términos MeSH o palabras de texto: (probiotics) AND (oral) AND (necrotizing) AND (infant, newborn/OR infant, low birth weight/OR infant, very low birth weight/OR infant, premature/OR infant, premature, diseases) OR (neonate: OR prematur\*: OR newborn) AND (clinical trial OR Randomised Controlled Trials). También se revisaron las listas de referencias de las revisiones narrativas y sistemáticas publicadas. No se aplicó ninguna restricción de idioma.

## **MÉTODOS DE LA REVISIÓN**

Dos revisores (EMB y DBN) evaluaron de forma independiente la elegibilidad de los estudios para su inclusión. Se utilizaron los criterios y los métodos estándar del Grupo Cochrane de Neonatología (Cochrane Neonatal Review Group) para evaluar la calidad metodológica de los ensayos incluidos. La evaluación de la calidad de los ensayos incluidos se basó en el ocultamiento de la asignación al azar, la adecuada asignación al azar, el cegamiento de los padres o cuidadores y de los evaluadores de la intervención y el cumplimiento del seguimiento (análisis del tipo intención de tratar [intention-to-treat analysis]) en todos los individuos asignados al azar. La calidad se definió como sí o no, para cada categoría. Las diferencias sobre la inclusión de los ensayos según su calidad se resolvieron después de consultar con el tercer autor de la revisión (IMM).

Se diseñó un formulario de obtención de datos para ayudar a la extracción de la información y los datos pertinentes de cada estudio incluido. Dos autores de la revisión (EMB y DBN) extrajeron los datos por separado, los compararon y

resolvieron las diferencias por consenso. Cualquier disconformidad entre EMB y DBN fue resuelta mediante la consulta con el tercer revisor (IMM).

Se utilizaron los métodos estándar del Grupo Cochrane de Neonatología (Cochrane Neonatal Review Group) para resumir los datos. Los efectos se expresan como riesgo relativo (RR), diferencia de riesgos (DR) e intervalos de confianza (IC) del 95% para los datos categóricos, y la diferencia de medias ponderada (DMP) e IC del 95% para los datos continuos. Se calculó el número necesario a tratar (NNT) basado en  $1/DR$ . Se planteó la posibilidad de hacer metanálisis de las puntuaciones de cambio de frecuencia para enterocolitis necrosante, si los resultados en los artículos así lo permitían.

## DESCRIPCIÓN DE LOS ESTUDIOS

Al realizar la búsqueda se identificaron 51 artículos, de los cuales sólo 7 reunían las características para la investigación. Cinco estudios fueron incluidos, se excluyeron dos estudios, uno por no cumplir con los criterios de inclusión para su revisión, y otro por que no se pudo conseguir.

### Estudios excluidos

El estudio realizado por **Schmolzer y colaboradores**<sup>29</sup> se excluyó porque en el se realizan más de una maniobra, sin mencionar los resultados por separado de cada una de ellas.

No se pudo analizar el estudio realizado por **Li LQ y colaboradores**<sup>30</sup> realizado en China, publicado en la revista Zhongguo Dang Dai Er Ka Za Zhi en diciembre de 2006, contamos únicamente con el resumen del mismo, solicitamos el estudio con el autor mediante correo electrónico, en 2 ocasiones, sin haber recibido respuesta.

En el resumen se menciona que el objetivo fue analizar el rol de los probióticos en la prevención de la ECN necrosante, así como la investigación de los factores

de riesgo asociados. El estudio lo realizaron de enero de 2002 a mayo de 2005, incluyendo un total de 2528 recién nacidos, asignándolos a dos grupos, el primero que llamaron como grupo prevención (n=1182) le administraron de forma profiláctica probiótico, y el segundo grupo (n=1346) que designaron como grupo control, al cual no se le administró probiótico.

Entre sus resultados mencionan que se presentaron 19 casos de ECN en el grupo control y tan sólo 6 en el grupo prevención con una  $p < 0.05$ . Y que el uso de probióticos de manera profiláctica tiene un factor protector (OR) de 0.225. Concluyendo que el uso de los mismos de manera profiláctica puede reducir la incidencia de ECN en neonatos.

### **Estudios incluidos**

Se incluyeron 5 estudios. Los estudios de **Hoyos**<sup>31</sup>, **Forero-Gómez**<sup>32</sup>, **Bin-Nun**<sup>33</sup> y **Lin**<sup>34</sup> todos estos realizados en un solo centro; el estudio presentado por **Dani**<sup>35</sup> fue multicéntrico. Todos los estudios incluidos fueron realizados a partir de 1999, por investigadores que trabajaban en los servicios de Perinatología de Colombia, Israel, Italia y China. Se reclutaron 3655 neonatos en los 5 estudios. Hoyos<sup>31</sup> reclutó todos los recién nacidos, sin importar la edad gestacional; Forero-Gómez<sup>32</sup>, Bin-Nun<sup>33</sup> y Lin<sup>34</sup> incluyeron a todos los recién nacidos menores de 1500 g; Dani<sup>35</sup> reclutó a todos los recién nacidos que tuviesen menos de 33 semanas de gestación o menos de 1500 g.

En el estudio de Hoyos<sup>31</sup> se utilizó el agente probiótico Infloran Berna®, que contiene 1000 millones de unidades de *L. acidophilus* y 1000 millones de unidades de *B. infantis* por cápsula, administrando ¼ de la cápsula disuelta en 1 mL de agua estéril o glucosa al 5% de forma diaria hasta el egreso del hospital. La alimentación se inicio con calostro luego de una o dos tomas de agua destilada.

Forero-Gómez <sup>32</sup> administró al grupo de estudio 1 g de probiótico multiespecie (VSL#3, Laboratorios tecnoquímicos - Cali, Colombia - y Centro Sperimentale del Latte - Milán, Italia -) disuelto en 4 ml de agua destilada desde el primer día de vida, pero después de las primeras 6 a 8 horas de nacido, a través de una sonda nasogástrica, en bolos de 1 ml cada hora, recibiendo esta dosis diariamente hasta su egreso de la unidad de cuidados intensivos neonatales. Después de 2 a 4 horas de administrada la primera dosis de medicamento o placebo, se inició alimentación con leche industrializada a razón de 1 mL cada 3 horas, cantidad que se incrementó día a día de acuerdo con la tolerancia, hasta alcanzar las calorías necesarias que le permitan un aumento adecuado de peso para la edad gestacional. Los autores no reportaron la composición del producto utilizado.

Bin-Nun <sup>33</sup> utilizó ABC Dophilus <sup>®</sup>, que provee un total de  $1.05 \times 10^9$  UFC/día, formado por  $0.35 \times 10^9$  UFC de *Bifidobacterium infantis*,  $0.35 \times 10^9$  UFC de *Streptococcus thermophilus*, y  $0.35 \times 10^9$  UFC de *Bifidobacterium bifidus*. Se dio suplementación diaria hasta que los neonatos cumplían 36 semanas de edad postconcepcional. Las suspensiones fueron preparadas en botellas estériles personalizadas, disolviendo 0.5 g del probiótico en 3 mL de leche materna o fórmula.

En el estudio de Dani <sup>35</sup> se emplea *Lactobacillus GG* (Dicoflor<sup>®</sup>, Dicofarm, Roma, Italia), aportando  $6 \times 10^9$  UFC al día en una sola dosis hasta su egreso, desde su primera alimentación. El probiótico se mezclaba con agua estéril destilada, para obtener una concentración de  $6 \times 10^9$  UFC/mL, y se agregaban a la leche humana (materna o de donador) o fórmula para prematuro.

Lin <sup>34</sup> utiliza Infloran<sup>®</sup> una mezcla de *Lactobacillus acidophilus* y *Bifidobacterium infantis*, a razón de 125 mg/kg por dosis, tres veces al día mezclado con leche humana (materna o de donador). La cantidad de alimento

se aumentó lentamente si había tolerancia, sin incrementar cada día más de 20 mL/kg/día. Infliran® contiene en 250 mg 10<sup>9</sup> UFC de *Lactobacillus acidophilus* y *Bifidobacterium infantis* respectivamente.

Todos los estudios utilizaron la escala de Bell para el diagnóstico y estadificación de enterocolitis necrosante.

### **CALIDAD METODOLÓGICA.**

Para evaluar la calidad metodológica de los ensayos incluidos se utilizaron los criterios y los métodos estándar del Grupo Cochrane de Neonatología (Cochrane Neonatal Review Group); y se les asignó una calificación mediante la escala de Jadad.

#### **Aleatorización.**

El estudio presentado por Hoyos,<sup>31</sup> no cumple con esta característica por tratarse de un estudio que emplea controles históricos. El resto de los estudios si cumplen con esta característica. Dani<sup>35</sup> y Lin<sup>34</sup> describen como técnica de aleatorización la asignación en sobre cerrado.

#### **Cegamiento de la intervención y de la evaluación de resultados.**

El estudio de Hoyos<sup>31</sup> no cumple con esta característica.

En el estudio realizado por Forero-Gómez<sup>32</sup> el diagnóstico y clasificación de ECN fue realizado por dos pediatras quienes no conocían a que grupo había sido asignado cada recién nacido. No se menciona cegamiento sobre la intervención.

En el estudio de Bin-Nun<sup>33</sup> ningún médico o enfermera a cargo del cuidado de los niños conocía el grupo al cual había sido asignado el paciente. Y cada vez

que se tuvo sospecha de que un niño del estudio presentara ECN, el niño fue evaluado por el neonatólogo tratante en conjunto con el radiólogo pediátrico. El estado clínico y las placas radiográficas abdominales fueron analizados y si el diagnóstico de ECN era establecido, se le asignaba al niño un estadio según los criterios de etapas de Bell.

Lin,<sup>34</sup> menciona que las únicas personas que conocían el grupo asignado al niño eran los investigadores y el equipo de banco de leche, que no intervenían en la asistencia del niño. El diagnóstico y la clasificación de la ECN la llevaron a cabo de forma independiente 2 neonatólogos de planta, con experiencia, que ignoraban el grupo asignado al niño; en caso de discordancia en la clasificación, un tercer neonatólogo de planta arbitró la diferencia.

El estudio de Dani<sup>35</sup> no menciona las maniobras para el cegamiento de la intervención ni de la evaluación de los resultados.

### **Descripción de las pérdidas.**

Ninguno de los estudios menciona esta característica.

El universo tan pequeño del estudio de Forero-Gómez,<sup>32</sup> se debe a la suspensión del estudio, por el Comité de Ética de la institución al realizar un análisis interim al completar  $\frac{1}{3}$  de la muestra dado el riesgo que significa para los recién nacidos de pretérmino el sufrir ECN, desde entonces ellos administran probiótico a todos los recién nacidos de menos de 1500 g y que no pueden recibir leche materna.

## **RESULTADOS**

Cinco estudios cumplieron los criterios de selección y se incluyeron en la presente revisión. (Hoyos 1999; Forero-Gómez 2003-2004; Bin-Nun 2001-2004;

Dani 2002; Lin 1999-2003). Estos estudios reúnen un total de 3655 neonatos. No existió desacuerdo, entre los revisores, con respecto a la inclusión/exclusión de los estudios, la evaluación de la calidad o la extracción de los datos. Los datos disponibles se analizaron y agruparon como se presenta a continuación.

**(1) Eficacia clínica. Ver tabla 1.**

La disminución de la frecuencia de ECN fue definida según los criterios de Bell, en todos los estudios analizados.

En el estudio de Hoyos <sup>31</sup> se menciona la presencia de 37 casos de ECN en el grupo de intervención (n=1156) y de 85 en el grupo control (n=1196). La reducción relativa de riesgo se calculó en 55%, hallando que sería necesario suministrar probióticos a 26 pacientes para prevenir un caso de enterocolitis necrosante.

Forero-Gómez <sup>32</sup> menciona la aparición de 1 caso de ECN en el grupo de intervención (n=19) y de 7/20 en el grupo control; con una reducción relativa de riesgo de 85%, calculando que sería preciso dar probióticos a 3 recién nacidos para prevenir un caso de ECN.

Bin-Nun <sup>33</sup> reporta 3 casos en su grupo de intervención (n=72) y de 12 en el grupo control (n=73), reduciendo la incidencia de 17% a 4% con una reducción relativa de riesgo de 75%, y una reducción absoluta del riesgo de 12%, lo que significa que sería necesario administrar probiótico a 8 recién nacidos para prevenir un caso de ECN

Lin <sup>34</sup> muestra la presencia de 2 casos en el grupo de intervención (n=180) y de 10/187 en el grupo control, lo que significa una reducción en la incidencia del 5.3% al 1.1%; con una reducción relativa del riesgo de 79% y una absoluta del

4.2% lo que significa que sería preciso administrar probióticos a 24 recién nacidos para prevenir un caso de enterocolitis necrosante.

Dani <sup>35</sup> señala que en el grupo de intervención se presentaron 4 casos de ECN (n=295) y 8 en el grupo control (n=290), calculando una reducción relativa del riesgo de 51%, presumiendo que sería necesario administrar probióticos a 71 recién nacidos para prevenir un caso de enterocolitis necrosante.

### **Medidas de resultado secundarias. Ver tabla 2.**

#### **(1) Grado de gravedad clínica de ECN.**

Los únicos autores que se refieren a este punto son Bin-Nun <sup>33</sup> y Lin. <sup>34</sup> El primero menciona una frecuencia de ECN clínicamente significativa (Etapa de Bell 2 ó 3) de 1 de 72 (1%) contra 10 de 73 (14%), con  $p=0.013$ , en el grupo de intervención y en el grupo control, respectivamente.

Lin <sup>34</sup> reporta la presencia de 6 casos graves de ECN (estadio 3 de Bell) en el grupo control y ninguno en el grupo de intervención ( $p=0.03$  por análisis de bivarianza).

#### **(2) Ganancia ponderal.**

El único estudio que se refiere al respecto es el de Bin-Nun <sup>33</sup> donde los autores notaron una tendencia hacia mejor ganancia ponderal total en el grupo de estudio. Donde para la sexta semana del estudio, la ganancia de peso acumulada fue de  $691\pm 208$  g contra  $594\pm 239$  g en el grupo de estudio y grupo control respectivamente, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

### **Variables confusoras y/o modificadoras del efecto**

En el estudio de Hoyos <sup>31</sup> se inicia la alimentación con calostro, y en los estudios de Bin-Nun <sup>33</sup> y Dani, <sup>35</sup> la alimentación se realiza con leche humana o fórmula;

y en el de Lin<sup>34</sup> el probiótico se administra de forma conjunta con leche materna.  
36

## DISCUSIÓN

Para la medida de resultado primaria de "disminución de la frecuencia de ECN" los resultados son contradictorios. Los estudios realizados por Hoyos,<sup>31</sup> Forero-Gómez,<sup>32</sup> Bin-Nun<sup>33</sup> y Lin<sup>34</sup> apoyan su uso, y el estudio de Dani<sup>35</sup> concluye que la administración de probiótico no es efectiva para la reducción de ECN, justificando la realización de nuevos estudios y evaluación clínica de los efectos de los probióticos en el recién nacido de pretérmino.

Para las medidas de resultado secundario "disminución de la severidad clínica de ECN" los estudios realizados por Bin-Nun<sup>33</sup> y Lin<sup>34</sup> mencionan la disminución de la misma.

Todos los autores coinciden en que el uso de probióticos puede producir un ecosistema más adecuado en recién nacidos, y que los mismos pueden tener un papel potencial en la reducción de ECN. Un motivo importante para el uso de probióticos en los recién nacidos pretérmino es la observación de que estos tienen una colonización intestinal anómala en comparación con los recién nacidos de término que se alimentan al pecho materno. Los recién nacidos de pretérmino presentan a menudo una escasa colonización de las especies bacterianas entéricas normales y un comienzo tardío de dicha colonización, con respecto a los recién nacidos de término. El ambiente aséptico de las Unidades de Cuidados Neonatales, que paradójicamente contienen muchos gérmenes entéricos resistentes, pueden predisponer a los RNPT al desarrollo de una flora intestinal anómala. Además, la mayoría de estos de estos niños reciben profilácticamente antibióticos de amplio espectro por vía parenteral, lo que contribuye a una colonización tardía y anómala por bacterias y hongos con resistencia a los antimicrobianos. Además muchos recién nacidos de pretérmino

no reciben alimentación por vía enteral inmediatamente después del nacimiento, y cuando se les alimenta por dicha vía pueden recibir una leche artificial en vez de leche humana. La leche humana también ayuda al establecimiento de una microflora intestinal normal en los recién nacidos de pretérmino.<sup>37</sup>

Además, los probióticos dan protección reforzando la función de la barrera mucosa intestinal, la cual, a su vez, impide la traslocación de bacterias patógenas,<sup>38, 39, 40</sup> modifican la respuesta inmune sistémica, generan exclusión competitiva de bacterias no deseables, facilitan la degradación de proteínas y carbohidratos, inducen la producción de vitaminas y ácidos grasos de cadena corta, y favorecen la diferenciación de la mucosa.<sup>41</sup> Mecanismos adicionales que también pueden contribuir en la reducción de ECN siguiendo a la suplementación probiótica.

La mayoría de estudios clínicos reportados a la fecha han utilizado diferentes cepas de probióticos así como diferentes regímenes de administración (dosis, duración del tratamiento). Por consecuencia no existe indicación clara en la literatura acerca de la cepa óptima de bacteria probiótica que debería ser administrada a niños prematuros.

Otro punto en controversia es si se debe utilizar tan solo una cepa de probióticos o una combinación de cepas o de especies (género), Timmerman y colaboradores,<sup>42</sup> en su artículo de revisión sugieren que los probióticos multiespecie son más efectivos para mejorar la funcionalidad que los monoespecie, ellos concluyen que su revisión demuestra que las preparaciones multiespecie tienen ventajas cuando se comparan con los probióticos de monocepa, o en menor grado con los probióticos multicepa. Los probióticos de multiespecie bien diseñados pueden beneficiarse de cierto grado de sinergismo cuando se combinan diferentes efectos probióticos de diferentes especies probióticas, esa actividad también puede ser estimulada a través de la simbiosis

entre las cepas de la preparación, recomendando más estudios de investigación con respecto a las preparaciones multiespecie.

Otros autores mencionan que la administración de *Lactobacillus GG* puede por sí sólo favorecer el crecimiento del género bifidobacteria.<sup>43,44</sup> Cepas que con mayor frecuencia colonizan el tracto intestinal del recién nacido.

## **CONCLUSIONES DE LOS AUTORES**

### **Conclusiones para la práctica**

No hay pruebas suficientes provenientes de los estudios actualmente disponibles para concluir que la administración profiláctica de probióticos disminuya la frecuencia de ECN. Sin embargo dada la asociación entre el desarrollo de una "monoflora" y la ECN, la administración de probióticos puede ser una medida para proteger a los recién nacidos, especialmente pretérmino, mediante el refuerzo artificial de la diversidad de la flora, o al evitar la colonización por patógenos potenciales.

Las estrategias para la prevención de la enterocolitis necrosante, se basan en su fisiopatología, pero debido a su origen multifactorial es difícil comprobar que la modificación de una sólo variable pueda disminuir de manera significativa su aparición.

Los probióticos por sí solos no pueden eliminar la ECN, lo que confirma que la teoría de que la ECN es una enfermedad multifactorial, en la que la colonización intestinal por microorganismos desfavorables es sólo uno de los factores.

## **Implicaciones para la investigación**

Es necesario realizar más estudios para la identificación de la cepa o especie de probiótico ideal, la dosis óptima y la duración del tratamiento requerido para la prevención de la ECN en recién nacidos.

## **POTENCIAL DE CONFLICTO DE INTERÉS**

Los autores de esta revisión no estamos asociados, ni recibimos estímulos o beneficios de ninguna índole, de ninguno de los laboratorios fabricantes de los probióticos evaluados, por lo que en nuestro caso declaramos que no existe conflicto de interés alguno.

## BIBLIOGRAFÍA

---



- <sup>1</sup> Colman RC, Stoll BJ, Clarke MJ, Glass RI. The epidemiology of necrotizing enterocolitis infant mortality in the United States. *Am J Public Health* 1997;87:2026-31.
- <sup>2</sup> Eibl MM, Wolf HM, Furnkranz H, et al. Prevention of necrotizing enterocolitis in low birth weight infants by IgA-IgG feeding. *N Engl J Med* 1988; 319:1-7
- <sup>3</sup> Halac E, Halac J, Begue EF, et al. Prenatal and postnatal corticosteroid therapy to prevent neonatal necrotizing enterocolitis: a controlled trial. *J Pediatr* 1990; 117:132-138.
- <sup>4</sup> Siu YK, Ng PC, Fung SC, et al. Double-blind, randomized, placebo controlled study of oral vancomycin in prevention of NEC in preterm, very low birth weight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1998; 79:F105-F109.
- <sup>5</sup> Bell Mj, Shacelford PG, Feigin RD, Temberg JL Brotherton T. Alterations in gastrointestinal microflora during antimicrobial therapy for necrotizing enterocolitis. *Pediatrics* 1979;63:425-428
- <sup>6</sup> Reber KM, Nankervis CA, Nowicki PT. Newborn intestinal circulation. Physiology and pathophysiology. *Clin Perinatol.*2002;29:23-39
- <sup>7</sup> Caplan MS, Hedlun E, Adler L, Hsueh W. Role of asphyxia and feeding in a neonatal rat model of necrotizing enterocolitis. *Pediatr Pathol* 1994;14:1017-1028
- <sup>8</sup> Stoll BJ, Epidemiology of necrotizing enterocolitis. *Clin Perinatol* 1994Jun; 21(2):205-18.
- <sup>9</sup> Neonatología Clínica. M.A. Rodríguez Weber. E. Udaeta Mora. McGraw-Hill. México 2004. Enterocolitis necrosante. pp 648-657.
- <sup>10</sup> Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD. Neonatal necrotizing enterocolitis: therapeutic decisions based upon clinical staging. *Ann Surg* 1978;187:1-7
- <sup>11</sup> Albanese CT. Necrotizing enterocolitis. In: O'neill, Rowe MI, Grosfeld JL et al (eds). *Pediatric Surgery*. 5<sup>th</sup> ed. St. Louis, Mo: Mosby-Year book. 1998:1297-1320
- <sup>12</sup> Rayyis SF, Ambalavanan N, Wright L, Carlo WA. Randomized trial of "slow" versus "fast" feed advancements on the incidence of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *J Pediatr* 1999;134:293-7
- <sup>13</sup> Kennedy KA, Tyson JE, Chamnanvanakij S. Rapid versus slow rate of advancement of feedings for promoting growth and preventing necrotizing enterocolitis in parenterally fed low-birthweight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2:CD001241.
- <sup>14</sup> Bauer CR, Morrison JC, Poole WK, Korones SB, Boehm JJ, Rigatto H, et al. A decreased incidence of necrotizing enterocolitis after prenatal glucocorticoid therapy. *Pediatrics* 1984;73:682- 8.
- <sup>15</sup> Uauy RD, Fanaroff AA, Korones SB, Phillips EA, Phillips JB, Wright LL. Necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants: biodemographic and clinical correlates. National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *J Pediatr* 1991;119:630- 8.

- 
- <sup>16</sup> Foster J, Cole M. Oral immunoglobulin for preventing necrotizing enterocolitis in preterm and low birth-weight neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;1:CD001816.
- <sup>17</sup> Ohlsson A, Lacy JB. Intravenous immunoglobulin for preventing infection in preterm and/or low-birth-weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;1:CD000361.
- <sup>18</sup> Amin HJ, Zamora SA, McMillan DD, Fick GH, Butzner JD, Parsons HG, et al. Arginine supplementation prevents necrotizing enterocolitis in the premature infant. *J Pediatr* 2002;140:425–31.
- <sup>19</sup> Bury RG, Tudehope D. Enteral antibiotics for preventing necrotizing enterocolitis in low birth weight or preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;1:CD000405.
- <sup>20</sup> Barlow B, Santulli TV, Heird WC, Pitt J, Blanc WA, Schullinger JN. An experimental study of acute neonatal enterocolitis: the importance of breast milk. *J Pediatr Surg* 1974;9:587 – 95.
- <sup>21</sup> Schanler RJ, Shulman RJ, Lau C. Feeding strategies for premature infants: beneficial outcomes of feeding fortified human milk versus preterm formula. *Pediatrics* 1999;103:1150– 7.
- <sup>22</sup> Lilly DM, Stillwell RH. Probiotics growth promoting factors produced by microorganisms. *Science* 1965, 147. P747-748.
- <sup>23</sup> Fuller R. Probiotics in man and animal. *Journal of Applied Bacteriology*. 1989, 66 365-378.
- <sup>24</sup> Dunne C, O'Mahony L, Murphy E y cols. In Vitro selection criteria for probiotic bacteria of human origin: correlation with in vivo findings. *Am J Clin Nutr* 2001; 73 (S): 386-96S.
- <sup>25</sup> Collins MD, Gibson GR. Probiotics, prebiotics, and synbiotics: approaches for modulating the microbial ecology of the gut. *Am J Clin Nutr* 1999;69(suppl):1052S–7S.
- <sup>26</sup> Caplan MS, Miller-Catchpole R, Kaup S, Russell T, Lickerman M, Amer M, et al. Bifidobacterial supplementation reduces the incidence of necrotizing enterocolitis in a neonatal rat model. *Gastroenterology* 1999; (3)117:577–83.
- <sup>27</sup> Salminen S, Isolauri E, Salminen E. Clinical uses of probiotics for stabilizing the gut mucosal barrier: successful strains and future challenges. *Antonie Van Leeuwenhoek* 1996;70:347– 58.
- <sup>28</sup> Sakata H, Yoshioka H, Fujita K. Development of the intestinal flora in very low birthweight infants compared to normal full-term newborns. *Eur J Pediatr* 1985;114:186– 90.
- <sup>29</sup> Scholzer G, Urlsberger B, Micaela Haim, Kutschera J, Picheler G, Ritschl E, Resch B, Reiterer F, Müller W. Multi-modal approach to prophylaxis of necrotizing enterocolitis clinical report and review of literature. *Ped Surgery Int*. 2006;22:573-580
- <sup>30</sup> Li LQ, Wu B, Gao XX, Wang SX, Zheng ZS, Xu JL. Role of probiotics in the prevention of neonatal necrotizing enterocolitis: A case-control study. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2006 Dec;8(6):464-6.
- <sup>31</sup> Hoyos AB. Reduced incidente of necrotizing enterocolitis associated with enteral administration of *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium infantis* to neonatos in an intensive care unit. *Int J Infect Dis*. 1999;3(4):197-2002

- 
- <sup>32</sup> Forero J, Vera LM. Efectividad de un uso de un probiótico multiespecie en la prevención de enterocolitis necrotizante en recién nacidos de pretérmino. *MedUNAB*. 2005;8(1):5-10
- <sup>33</sup> Bin-Nun A, Bromiker R, Wilschanski M, Kaplan M, Rudensky B, Caplan M, Hammerman C. Oral probiotics reduce the incidence and severity of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *J Pediatrics*. 2005;147:192-6
- <sup>34</sup> Lin HC, Su BH, Chen AC, et al. Oral probiotics reduce the incidence and severity of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Pediatrics*. 2005; 115:1-4
- <sup>35</sup> Dani C, Biadaioli R, Bertini G, et al. Probiotic feeding in prevention of urinary tract infection, bacterial sepsis and necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Biol Neonate*. 2002;82:103-108
- <sup>36</sup> Ng DK, Chan C, Chow P, Kwok K. Possible Confounding Factors in an Oral Probiotics Trial: Breast Milk. *Pediatrics* 2005;115:1442-1443.
- <sup>37</sup> Kliegman RM, Willoughby RE. Prevention of Necrotizing Enterocolitis With Probiotics. *Pediatrics* 2005;115:171-172.
- <sup>38</sup> Duffy LC. Interactions mediating bacterial translocation in the immature intestine. *J Nutrition* 2000;130:432S-6S.
- <sup>39</sup> Orrhage K, Nord CE. Factors controlling the bacterial colonization of the intestine in breast-fed infants. *Acta Paediatr* 1999;80:S47-57.
- <sup>40</sup> Mattar AF, Drongowski RA, Coran AG, Harmon CM. Effect of probiotics on bacterial translocation in vitro. *Pediatr Surg Int* 2001;17:265-8.
- <sup>41</sup> Millar M, Wilks M, Costeloe N. Probiotics for preterm infants?. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2003; 88:F354-F358.
- <sup>42</sup> Timmerman HM, Koning CJM, Mulder L, Rombouts FM, Beynen AC, Monostrain, multistrain and multispecies probiotics — A comparison of functionality and efficacy. *International Journal of Food Microbiology* 2004; 96:219– 233.
- <sup>43</sup> Benno Y, He F, Hosoda M, et al. Effects of *Lactobacillus GG* yogurt on human intestinal microecology in Japanese subjects. *Nutr Today Suppl* 1996;31:9S-11S.
- <sup>44</sup> Apostolou E, Peltó L, Kirjavainen PV, Isolauri E, Salminen SJ, Gibson GR. Differences in the gut bacterial flora of healthy and milk-hypersensitive adults, as measured by fluorescence in situ hybridization. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2001;30:217-21.

Tabla 1  
Eficacia clínica

Autor	País	Intervención	Control	RR	Diferencia de riesgo	p	IC	No. Necesario a tratar
Hoyos Angela B	Bogotá-Colombia	37/1156	85/1196	0.451	0.04	< 0.0001	0.309 – 0.658	26
	Int †	18/918	47/935	0.390	0.03	0.001	0.228 – 0.666	33
	Ext ‡	19/238	38/261	0.548	0.07	0.030	0.325 – 0.924	15
Forero-Gómez Jaime	Bucaramanga-Colombia	1/19	7/20	0.150	0.30	0.057	0.20 – 1.11	3
Alona Bin Nun	Jerusalem - Israel	3/72	12/73	0.253	0.06	0.031	0.075 – 0.861	8
Dani Carlo	Italia	4/295	8/290	0.492	0.02	0.36	0.150 – 1.614	71
Hung Chin Li	Taiwán - China	2/180	10/187	0.208	0.04	0.047	0.046 – 0.935	24

† Int. Pacientes nacidos en el hospital

‡ Ext. Pacientes referidos hacia el hospital

Tabla 2. Medidas de resultado secundario y resumen de los artículos incluidos

PROBIÓTICOS + ENTEROCOLITIS + NECROZANTE									
<i>Autores</i>	<i>Diseño del estudio</i>	<i>Características población</i>	<i>Tamaño muestra</i>	<i>Instrumentos de medición</i>	<i>Intervención</i>	<i>VARIABLES confusoras y modificadoras de efecto</i>	<i>Pruebas estadísticas (multivariadas)</i>	<i>Resultados (Multivariado)</i>	<i>Conclusiones</i>
<i>Año de publicación / Realización</i>	<i>Nivel de gradiente científico</i>				<i>Grupo Control</i>				
<i>País</i>									
Hoyos AB 1999 Colombia	Control histórico B	RNPT	A 1237 B 1282	Clínica Rx abdomen	Probióticos B. infantis L. acidophilus  Pcts año previo		Tendencia central	ECN A 37 B 85	Los resultados positivos en este estudio refuerzan la necesidad de realizar futuras investigaciones acerca de la colonización bacteriana y su rol en la enterocolitis

Tabla 2. Medidas de resultado secundario y resumen de los artículos incluidos

Forero-Gómez 2003-2004 Colombia	Ensayo clínico controlado o doble ciego	RNPT	19 20	Clínica RX abdom ne	Probióticos  Pcts año pasad o	El estudio se suspendió al realizar el primer análisis interino de los resultados, donde se encontró una diferencia significativa en la incidencia de ECN por lo que el comité de Ética ordenó suspender el estudio	Medidas de tendencia central	A 1/19 5.3% IC 95% (0.1-26.0) B 7/20 35% IC 95% (15.4-59.2) Riesgo A 0.15 IC 95% 0.02-1.11 P 0.004	El prebiótico multiespecie administrado de forma enteral desde el primer día de vida a prematuros de menos de 1500 gramos y que no pueden recibir leche industrial, reduce la incidencia de ECN
---------------------------------	-----------------------------------------	------	----------	------------------------------	----------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Tabla 2. Medidas de resultado secundario y resumen de los artículos incluidos

Alona Bin-Nun 2001-2004 Jerusalem Israel	Doble ciego aleatorizado prospectivo	RNPT	72 73	Clínica Rx abdominal	Probióticos B. infantis S. termophilus B. bifidus  Control		X2 Media na De T student	Incremento de peso A 691±208 g B 594±239g Incidencia ECN A 3/72 4% B 12/73 16.4% Reducción de riesgo relativo 75% Reducción de riesgo absoluto 12% Incidencia de ECN clínica A 1/72 1% B 10/73 14% P 0-013	No sólo la incidencia sino además la severidad de ECN fue reducida por los probióticos
------------------------------------------	--------------------------------------	------	----------	----------------------	---------------------------------------------------------------------------	--	-----------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------

Tabla 2. Medidas de resultado secundario y resumen de los artículos incluidos

Dani C 2002 Italia	Doble ciego Aleatoriza do Prospecti vo Multicéntr ico	RNPT	295 290	Clínica Rx abdom en	Probiót icos LGG  Control		X2  param étricos Rango Wilcox on No param étricos	ECN Incidencia A 4 1.4% B 8 2.8% Edad A 20±7.5 días B 15.5±9.7 días	La administració n de LGG no es efectiva para la reducción de ITU, ECN y sepsis en RNPT SE JUSTIFICA LA REALIZACIÓ N DE NUEVOS ESTUDIOS Y EVALUACIÓ N CLÍNICA DE LOS EFECTOS DE LOS PROBIÓTICO S EN EL RNPT
--------------------------	----------------------------------------------------------------------------	------	------------	------------------------------	---------------------------------------	--	-------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Tabla 2. Medidas de resultado secundario y resumen de los artículos incluidos

Lin HC 1999- 2003 Taiwán China	Doble ciego Aleatoriza do Prospecti vo Ensayo controlad o	RNPT	180 187	Clínica Rx abdom en	Probiót icos B. infantis L. acidop hilus  Control	Leche materna	X <sup>2</sup> Fisher T studen t	Muerte ECN A 9/180 5% B 24/187 12.8% p 0.009 ECN A 2/180 1,1% B 10/187 5.3% p 0.04 Estadio 3 A 0 B 6/187 p 0.03 Sepsis/ECN A 24/180 13.3% B 46/187 24.6% p <0.03 Muerte/ECN/s epsis A 31/180 17.2% B 60/187 32.1% p <0.09	L. acidophilus y B. infantis administrados enteralmente con la leche materna reduce la incidencia y severidad de ENC en el RNMBP
--------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------	------	------------	------------------------------	---------------------------------------------------------------------------	------------------	----------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------