

Recomendaciones y evidencias para la suplementación dietética con probióticos en recién nacidos de muy bajo peso al nacer

Grupo de Nutrición y Metabolismo Neonatal
Sociedad Española de Neonatología

Coordinador
Secretario
Vocales

E. Narbona López
J. Uberos Fernández
M.I. Armadá Maresca
M.L. Couce Pico
G. Rodríguez Martínez
M. Saenz de Pipaon

Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra solo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley. Diríjase a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos, www.cedro.org) si necesita fotocopiar o escanear algún fragmento de esta obra.

© 2014 Ergon
C/ Arboleda, 1. 28221 Majadahonda (Madrid)

ISBN: 978-84-15950-??-?
Depósito Legal: M-?????-2014

1.	Antecedentes	5
2.	La leche humana como un simbiótico natural	9
3.	Probióticos, características microbiológicas	11
4.	Metodología	15
5.	Efectos de los probióticos en recién nacidos de muy bajo peso	19
	• Valoración riesgo-beneficio	19
	• ¿Por qué es importante seleccionar la cepa?....	22
	• Probióticos y enterocolitis necrótica	23
6.	Referencias	31

La primera definición de probiótico se debe a Lilly y Stillwell⁽¹⁾, quienes en 1965 utilizaron el término “probiótico” para describir cualquier organismo que contribuyese a mantener el equilibrio microbiano intestinal. Posteriormente se definieron sus características: un organismo probiótico es aquel que reúne una serie de características como: ser habitante normal del intestino humano, no ser patógeno ni toxigénico, sobrevivir al medio ácido del estómago y al efecto de la bilis en el duodeno, con capacidad de adhesión a células epiteliales, adaptarse a la microbiota intestinal sin desplazar la microbiota nativa ya existente, producir sustancias antimicrobianas y tener capacidad para aumentar de modo positivo las funciones inmunes y las actividades metabólicas⁽²⁾. De un modo esquemático, la OMS define a los probióticos como, *“microorganismos vivos que cuando se administran en cantidades adecuadas confieren un beneficio a la salud del huésped”*.

Se ha estimado que la población en general alberga de 300 a 400 especies bacterianas en su intestino, de las que solo 30-40 especies son comunes para el 99% de la población. La microflora intestinal puede ser responsable de la conversión de ciertos componentes no tóxicos de la dieta en toxinas activas. Algunas enzimas como β -glucoronidasa nitrato reductasa, azoreductasa, nitroreductasa, aminoácido decarboxilasa, aminoácido

deaminasa, sulfamatasa y 7- α -hidroxilasa, producidas por algunas cepas bacterianas pueden dar productos finales tóxicos^[3], de ahí la importancia de seleccionar las cepas bacterianas.

En condiciones normales, tras el parto, la flora de la madre se establece de forma predominante sobre la flora ambiental. La flora normal adquirida durante el parto probablemente sea necesaria para el desarrollo de la inmunidad sistémica y mucosa del recién nacido. Las bacterias con un metabolismo oxidativo como enterobacterias, estreptococos y estafilococos son las primeras en proliferar en el tracto intestinal. Los anaerobios estrictos al poseer un potencial óxido reductor negativo, no pueden competir durante la fase inicial de la colonización intestinal. Por tanto, las bacterias facultativas y aeróbicas alcanzan proporciones de hasta 10^{10} y 10^{11} por gramo de heces^[4,5].

En situaciones especiales, como los recién nacidos ingresados en Unidades de Cuidados Intensivos, puede haber bajos niveles de colonización por bifidobacterias, en estos recién nacidos su microflora intestinal puede verse modificada por el empleo de antibióticos, que originan supresión de la flora anaeróbica y aumento de *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter* y *Pseudomonas*^[6].

La estabilidad del ecosistema del intestino del recién nacido depende de la cooperación interbacteriana y la disponibilidad de una fuente de nutrientes constante en composición y cantidad. Los miembros bacterianos de la microflora autóctona existente pueden ser modulados por la diferente composición de los nutrientes ingeridos. La administración de antibióticos

a los recién nacidos trastorna el equilibrio de la flora intestinal y puede predisponer a episodios de enfermedades infecciosas. En estos casos, las evidencias disponibles^(7,8), demuestran que la administración de probióticos puede reestablecer el equilibrio de la flora intestinal.

Las bifidobacterias mantienen las siguientes funciones: inhiben el potencial de crecimiento de los patógenos, reducen el amonio en sangre, contribuyen al descenso del colesterol, actúan como inmunomoduladores, producen vitaminas del grupo B y ácido fólico, restauran la flora durante el empleo de antibióticos. La diferencia en la flora intestinal de niños nigerianos, con predominio de bifidobacterias, con los de Londres con predominio de enterobacterias y bacteroides ha sido comunicada por Simhon⁽⁹⁾, estos autores han demostrado la existencia de diferencias geográficas en cuanto a la flora que pueden depender de la carga bacteriana ambiental en el momento del nacimiento, de la dieta y de la posible contaminación de la misma.

Podemos decir que los humanos tenemos nuestras propias cepas bacterianas y que existe una gran variabilidad de una persona a otra y que la estabilidad del ecosistema bacteriano intestinal se afecta por factores locales como la motilidad intestinal, las secreciones lumbales, el aporte dietético, la inoculación de bacterias exógenas y la renovación del epitelio intestinal⁽¹⁰⁾.

La leche materna constituye la primera opción de alimentación en los recién nacidos y lactantes, incluidos los prematuros. Es un alimento completo desde el punto de vista nutritivo, inmunológico, y también microbiológico, al ser una fuente de bacterias comensales o probióticas para el intestino infantil.

Las bacterias de la leche humana se encuentran entre las primeras que colonizan el intestino del neonato, impidiendo el asentamiento y proliferación de bacterias patógenas y, por lo tanto, disminuyendo el riesgo de padecer enfermedades infecciosas. Además, las bacterias de la leche materna podrían jugar un papel protector frente a procesos alérgicos y también podrían explicar, al menos parcialmente, la abundancia de ciertas sustancias biológicamente activas en dicho fluido ya que algunas de ellas tienen un gran potencial para sintetizar oligosacáridos, antioxidantes (glutatión), poliaminas, diversas vitaminas, etc.

El intestino de los niños de muy bajo peso se coloniza lentamente y con pocas especies bacterianas. La lactancia materna y la disminución de la exposición a los antibióticos son medidas críticas para lograr la diversidad y aumento de la flora fecal⁽¹¹⁾. El género *Lactobacillus* es una población dominante o subdominante en el intestino delgado, mientras que el género *bifido-*

bacterium lo es en el colon. En la mucosa intestinal las defensas cuentan con dos componentes principales, uno de ellos es la respuesta inmune del huésped, y el otro la función de barrera de la flora intestinal.

Un producto probiótico debe reunir las siguientes características:

- Debe ser preferentemente de origen humano; generalmente aisladas de cepas presentes en el tracto gastrointestinal de humanos en buena salud.
- Las cepas utilizadas en los probióticos deben haber demostrado ausencia de patogenicidad, especialmente en personas inmunocomprometidas.
- No ser sensibles a las enzimas proteolíticas intestinales y deben poder sobrevivir tras su tránsito gástrico. Deben ser estables frente a ácidos y bilis, y no deben conjugarse con las sales biliares.
- Tener capacidad para adherirse a las superficies epiteliales del intestino humano.
- Sobrevivir en el ecosistema intestinal.
- Ser capaces de producir componentes antimicrobianos.
- Permanecer vivas y estables durante su uso.
- Ser capaces de un crecimiento rápido en las condiciones del intestino.
- Ser inmunoestimuladoras pero sin efectos proinflamatorios.

El pH tiene un efecto fundamental en la actividad de la flora intestinal, todas las enzimas tienen un pH óptimo de actividad, de hecho distintas bacterias pro-

ducen distintos niveles de actividad enzimática y un cambio en la composición de la flora cambia también la actividad enzimática intestinal. La existencia de pH intestinales muy bajos favorece el crecimiento de las bacterias ácido tolerantes y es mal tolerado por otros microorganismos. Los probióticos favorecen el descenso del pH a través de los ácidos grasos de cadena corta producidos. Las cepas adhesivas de lactobacilos condicionan una barrera mucosa efectiva que podría proteger frente a la infección por algunos virus⁽¹²⁾, y en modelos experimentales estas cepas compiten con diversos patógenos por su adhesión al epitelio⁽¹³⁾. Se ha comprobado que in vitro los probióticos actúan sobre las células epiteliales intestinales favoreciendo la expresión de RNAm para dos mucinas, la MUC2 y MUC3, que son glicoproteínas con acción protectora frente a infecciones intestinales no productoras de mucinasas⁽¹⁴⁾.

Son varios los microorganismos reconocidos como probióticos. Los principales probióticos en cuanto a género y especie, utilizados en estudios clínicos en prematuros son:

- Lactobacillus: *L. acidophilus*, *L. reuteri*, *L. casei*, *L. rhamnosus*, *L. sporogenes*.
- Bifidobacterium: *B. bifidum*, *B. breve*, *B. lactis*, *B. longum*, *B. infantis*.
- Cocos gram positivos: *Streptococcus thermophiles*.
- Otros microorganismos: *Saccharomyces boulardii*.

No todos tienen los mismos efectos y mecanismos de acción. *L. plantarum* y *L. rhamnosus* GG inhiben la adherencia de *E. coli* enteropatógena, eliminando

patógenos de las células epiteliales del intestino por aumento de la mucina intestinal MUC 2 y MUC 3 [2]. *L. acidophilus* LB inhibe la adhesión de *Salmonella typhimurium* SL1344 en cultivo de células humanas (Caco-2/TC-7) induciendo la producción de citoquina 8 (IL-8)^[2]. También se ha encontrado que *B. breve* y *B. infantis* dependiendo de la dosis, inhiben la invasión de cepas de *E. coli* enteropatógena, *Yersinia pseudotuberculosis* y *S. typhimurium*^[2]. *L. acidophilus* LB, *L. rhamnosus* GG parecen más efectivos frente a la candidiasis encontrándose que no la previenen completamente pero reducen la incidencia y severidad de la colonización^[7,15].

Los cambios que se puedan producir en la composición de la microflora tras la utilización de un probiótico van a depender del número crítico de microorganismos del probiótico, así para el *L. casei* GG la mínima dosis requerida para la colonización es de $1,2 \times 10^{10}$ UFC^[16].

La búsqueda de la literatura se realizó a través de sitios específicos para guías de práctica clínica (TRIP database), la base de datos de la biblioteca Cochrane y PubMed; así como bases de datos de literatura gris. Se trabajó con los documentos completos. La Tabla 1 muestra los niveles de evidencia y grados de recomendación. En primer lugar, se dio prioridad a los ensayos clínicos controlados aleatorizados, de no contar con ellos, a los estudios de cohorte, y luego al resto de publicaciones. Se realizaron aportaciones del panel cuando los documentos seleccionados se consideraron relevantes.

Se recopilaron artículos referentes a: “Probióticos en el recién nacido de muy bajo peso al nacer”.

Criterios de inclusión

- Documentos escritos en idioma inglés o español.
- Publicados en los últimos 10 años.
- Enfocados a diagnóstico o tratamiento.

Criterios de exclusión

- Documentos escritos en idiomas distintos a inglés o español.

TABLA 1. Nivel de evidencia.

1++	Metaanálisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos controlados y aleatorizados.
1+	Metaanálisis bien realizados, ensayos clínicos aleatorizados y controlados con bajo riesgo de sesgo.
1-	Metaanálisis y revisiones sistemáticas, ensayos clínicos aleatorizados y controlados con alto riesgo de sesgo.
2++	Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohorte y caso control. Estudios de cohorte y caso control con muy bajo riesgo de sesgo y alta probabilidad de que la asociación se a causal.
2+	Estudios de cohorte y caso control con bajo riesgo de sesgo y moderada probabilidad de que la asociación sea causal.
2-	Estudios de cohorte y caso control con alto riesgo de sesgo.
3	Estudios analíticos. Series de casos.
4	Opinión de expertos.

Estrategia de búsqueda

Se utilizó el siguiente algoritmo de búsqueda: “Infant, Premature”[Mesh] AND (“Infant, Very Low Birth Weight”[Mesh] OR “Infant, Premature/classification”[Mesh] OR “Infant, Premature/growth and development”[Mesh] OR “Infant, Premature/mortality”[Mesh] OR “Infant, Premature/nursing”[Mesh] OR “Infant,

Premature/prevention and control"[Mesh] OR "Infant, Premature/therapy"[Mesh]) AND "Humans"[Mesh] AND 2003[PDAT] : 2013[PDAT] AND (English[lang] OR Spanish[lang]) AND (Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis [ptyp] OR Practice Guideline [ptyp] OR Randomized Controlled Trial [ptyp] OR Review [ptyp]) AND "Infant"[Mesh] AND "Probiotics"[Mesh]

Se recuperaron 23 artículos de los que 11 resultaron ser ensayos clínicos y 5 metaanálisis y revisiones sistemáticas.

La suplementación con probióticos es una alternativa muy prometedora para tratar de simular a la leche materna y conseguir los efectos beneficiosos que de ella se derivan. En este sentido, deben existir evidencias científicas del efecto beneficioso específico en estudios clínicos correctamente diseñados. La clave reside en una correcta selección de la cepa, dosis y vía de administración para cada diana terapéutica.

Valoración riesgo-beneficio

Al tratarse de microorganismos vivos el riesgo cero no existe. En cualquier caso, la cuestión del índice riesgo-beneficio debe ser claramente establecida. Información relativa a la eficacia, posibles efectos colaterales y la seguridad del probiótico deben estar disponibles antes de su utilización rutinaria en recién nacidos.

La seguridad de los probióticos es una cuestión muy importante. El empleo de lactobacilos y bifidobacterias no ocasiona preocupación dado que normalmente estos gérmenes residen en el tracto gastrointestinal de la población sana. En 2004 la ESPGHAN recomendó la utilización de los productos probióticos en la suplementación dietética de los niños, pero hasta hace algunos años existían dudas sobre la seguridad de este tipo de suplementos nutricionales en recién nacidos de muy bajo peso, ello a pesar de que en los estudios experimentales se mostraban eficaces tanto en la reducción de la mortalidad como de la incidencia de enterocolitis necrótica^(17,18). Las evidencias disponibles en los últimos años sugieren que estos productos pueden considerarse seguros en este grupo de población^(7,19).

A. Partty y cols.^[20], evaluaron el impacto de la administración de *Lactobacillus rhamnosus* GG vs placebo en 94 recién nacidos de 32 a 36 semanas de edad gestacional sobre el crecimiento, las crisis de llanto y la programación microbiológica. Los autores concluyen que la suplementación con probióticos en recién nacidos de muy bajo peso puede mejorar los síntomas relacionados con crisis de llanto y la sensación de bienestar del recién nacido.

P. Manzoni y cols.^[21], en un estudio de cohortes en 743 recién nacidos de muy bajo peso observan que *Lactobacillus rhamnosus* GG a una dosis diaria de 3×10^9 UFC en las primeras 4-6 semanas de vida es seguro y bien tolerado.

C. Rouge y cols.^[22], realizan un ensayo clínico en 94 recién nacidos de muy bajo peso, recibiendo un suplemento diario de *Bifidobacterium longum* BB536 y *Lactobacillus rhamnosus* GG (BB536-LGG) o ningún suplemento, los autores observan aumento de la tolerancia intestinal entre los recién nacidos de más 1.000 g, no observando efectos significativos en los recién nacidos de extremado bajo peso. La adición de bifidobacterium como suplemento en la alimentación del recién nacido tiene efectos significativos en la disminución de la permeabilidad intestinal^[23].

El grupo de recién nacidos con menos de 1.000 g serían los más beneficiados con la suplementación con probióticos. Estos recién nacidos son los que poseen mayor riesgo de desarrollar enterocolitis y poseen además un sistema inmunológico más inmaduro. Aunque los datos en su conjunto son aún insuficientes, los ensayos

TABLA 2. Bacteriemias/sepsis comunicadas por cepas relacionadas con el uso de probióticos.

Estudio	Factores de riesgo	Probiótico	Forma de sepsis
Kunz, 2004 ⁽²⁶⁾	Prematuridad, Síndrome del intestino corto	<i>L. Rhamnosus GG</i>	Bacteriemia
Groote, 2005 ⁽²⁷⁾	Prematuridad, Síndrome del intestino corto	<i>L. Rhamnosus GG</i>	Bacteriemia
Land, 2005 ⁽²⁸⁾	Antibioterapia, Cirugía cardíaca	<i>L. Rhamnosus GG</i>	Septicemia
Ohishi 2010 ⁽²⁹⁾	Prematuridad, Onfalocele	<i>Bifidobacterium breve BBG-01</i>	Septicemia

clínicos y metaanálisis realizados van aportando suficientes evidencias sobre su utilidad y seguridad^(24,25).

Solo de forma aislada se han documentado episodios de sepsis o bacteriemia relacionadas con las cepas de probióticos administrados. En la tabla 2 se recogen los casos comunicados hasta el presente.

Como riesgo potencial, al que se han referido algunos autores, está el derivado del intercambio de material genético entre diferentes especies bacterianas. La introducción de especies bacterianas vivas en un entorno en constante reposición puede llevar a que sean el soporte durante toda la vida para ese organismo, teniendo en cuenta además el papel primordial que

tales bacterias pueden influir en la expresión genética del huésped^[30].

¿Por qué es importante seleccionar la cepa?

Sabemos, con respecto a los antibióticos, que el efecto de una bacteria es específico de la cepa a la que pertenece y no puede ser extrapolado a otras cepas de la misma especie. Cada cepa de probióticos de una misma especie puede tener propiedades únicas como también diferentes funciones fisiológicas. Es decir, cuando se adscribe un efecto beneficioso a una cepa, no se puede extrapolar esa propiedad a las restantes cepas de la misma especie. Incluso la adscripción de un efecto beneficioso a una cepa depende de las condiciones de su empleo y, muy particularmente, de la dosis^[31].

La selección de la cepa o cepas adecuadas va a permitir evitar posibles efectos colaterales que se podrían centrar sobre la prevención de los siguientes aspectos^[32]: actividades metabólicas perjudiciales, infecciones sistémicas, efectos desfavorables sobre la inmunomodulación y transferencia génica. La actividad metabólica bacteriana perjudicial deriva del riesgo potencial de la excesiva desconjugación o de hidroxilación de las sales biliares en el intestino delgado (sobrecrecimiento bacteriano), así como del efecto de los probióticos con alta actividad hidrolasa sobre las sales biliares (desconjugación) y la excesiva degradación de la capa de mucina del intestino.

Bifidobacterium lactis Bb12 ha mostrado utilidad para incrementar el recuento de bifidobacterias fecales y

disminuir los recuentos de enterobacterias y clostridium. También ha demostrado utilidad en la disminución del pH fecal y la concentración de calprotectina en heces^[7].

La dosificación de probióticos es variable según los estudios, entre las dosificaciones sobre las que existe mayor consenso figuran *Lactobacillus* GG que se administra 10^8 UFC dos veces al día durante 14 días o 6×10^9 UFC una vez al día durante 6 semanas, *Lactobacillus acidophilus* + *Bifidobacterium infantis* se administran 10^6 UFC desde el séptimo día de vida hasta el alta, *Bifidobacterium lactis* $1,2 \times 10^{10}$ UFC/kg se administra una vez al día durante 6 semanas^[24].

La Academia Americana de Pediatría y la ESGHAN en referencia a la utilización de probióticos en recién nacido de muy bajo peso hacen la siguiente recomendación: *“Hay evidencia en el uso de los probióticos para prevenir la enterocolitis necrótica en niños con peso entre 1.000-1.500 g al nacer pero son necesarios más estudios”*^[19,33].

Probióticos y enterocolitis necrótica

Los estudios sobre probióticos en prematuros y recién nacidos de muy bajo peso se basan hasta el momento actual fundamentalmente en su papel en la prevención de la enterocolitis necrótica y subsecuente mortalidad de estos niños.

La enterocolitis necrótica del prematuro es 6-10 veces más frecuente en lactantes que reciben lactancia con fórmula y es más frecuente por debajo de 30 sema-

nas de gestación. Se ha observado una frecuencia de 2 a 22% en recién nacidos de muy bajo peso^[24]. Su incidencia desde el punto de vista epidemiológico se relaciona con la prematuridad (está inversamente relacionada con la edad gestacional), la nutrición enteral (valorándose el volumen diario de alimentación enteral, la comparación entre leche materna con fórmula y la osmolaridad del primer alimento) y la colonización intestinal por flora patógena (*Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Clostridium perfringens*, *Staphylococcus epidermidis* y *Rotavirus*). La colonización de la luz intestinal parece ser un pre-requisito para el desarrollo de enterocolitis necrótica, el factor activador de las plaquetas (PAF), que es un potente mediador fosfolipídico, parece tener un papel clave en la fisiopatología de este síndrome.

Se han propuesto varios mecanismos para explicar la efectividad de los probióticos en la prevención de la enterocolitis del prematuro:

1. Producen sustancias antimicrobianas como ácido láctico y otros ácidos de cadena corta, metabolitos como peróxido de hidrógeno, diacetilo y bacteriocinas. Estos compuestos afectan el metabolismo bacteriano o la producción de toxinas^[34].
2. Disminuyen el pH intestinal favoreciendo el crecimiento de organismos no patógenos^[2].
3. Aumentan la resistencia a la colonización bacteriana, al competir con patógenos para unirse a los sitios de adhesión en el epitelio intestinal^[35].
4. Compiten por los nutrientes utilizados por organismos patógenos^[35].
5. Parecen tener un papel estimulante de la inmunidad innata y adquirida^[15].

M.B. Wanderley y cols.^[24], en una revisión sistemática evalúan los beneficios de la utilización de probióticos como preventivos de enterocolitis necrótica y otras morbilidades asociadas a la prematuridad. Analizan 11 ensayos clínicos que suponen 2.887 pacientes. Aunque la revisión reúne estudios muy heterógeneos en lo referente al tipo de probiótico utilizado, se observa una reducción del riesgo de enterocolitis necrótica (NNT 25), de muerte por cualquier causa (NNT 34) y sepsis (NNT 34). Los recién nacidos que reciben probióticos tienen un acortamiento del periodo de tiempo requerido para conseguir la alimentación enteral completa (IC 95%: 2,78-3,69 días), además, el periodo de hospitalización también fue menor.

L.A. Fernández-Carrocerá y cols.^[36] aleatorizan 150 recién nacidos de bajo peso para recibir un suplemento de una mezcla de probiótico multiespecie (*Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus plantarum*, *Bifidobacterium infantis*, *Streptococcus thermophilus*) o ningún suplemento. Los autores no observan una disminución del riesgo de enterocolitis en el grupo tratado (RR: 0,54, IC 95% 0,21 a 1,39).

Quanzhen Wang y cols.^[37], en un metaanálisis sobre 20 ensayos clínicos aleatorizados y un total de 3.816 recién nacidos prematuros de muy bajo peso, observa una disminución del riesgo de enterocolitis necrótica en los tratados con probióticos (RR = 0,33; IC 95% 0,24-0,46) y una disminución del riesgo de muerte (RR = 0,56; IC 95% 0,43-0,73). Los autores no observan que el tratamiento con probióticos modifique el riesgo de sepsis (RR = 0,90; IC95% 0,71-1,15). En esta revisión

sistemática aunque existe heterogeneidad en los probióticos utilizados en los distintos ensayos, la mayoría utiliza una combinación de lactobacilus y bifidobacterias; continúan apreciándose diferencias importantes en dosis entre los diferentes artículos.

K. Alfaleh y cols.^[38], en una revisión sistemática siguiendo la metodología de la revisión Cochrane sobre 16 ensayos clínicos aleatorizados y un total de 2.842 recién nacidos prematuros con menos de 37 semanas de edad gestacional, observan que la administración de probióticos enterales reduce el riesgo de presentar enterocolitis grave (RR= 0,35; IC95% 0,24-0,52), se reduce igualmente la mortalidad (RR= 0,40; IC95% 0,27-0,60) y al igual que Quanzhen Wang y cols.^[37], no observan disminución del riesgo de sepsis (RR= 0,90; IC95% 0,96-1,07). En este metaanálisis los autores concluyen que no fue posible extrapolar los datos obtenidos a los recién nacidos de menos de 1.000 gramos, al no existir datos suficientes con respecto a los beneficios y los efectos adversos potenciales en este grupo de recién nacidos. Esta conclusión de los autores no parece clara sobre todo tras comprobar que el 25% de los recién nacidos incluidos en el metaanálisis tenían menos de 1.000 gramos y solo un 3% de la población tenía un peso al nacer mayor de 1.500 gramos. No queda claro porque una intervención que reduce el riesgo de mortalidad en un 57%, no puede ser recomendada en los menores de 1.000 gramos que aportan un 25% de la muestra al estudio.

Otro ensayo clínico conducido por F.N. Sari y cols.^[39], realizado en 268 recién nacidos de muy bajo peso que reciben $3,5 \times 10^7$ UFC de *Lactobacillus sporogenes* para

comprobar su eficacia en la prevención de enterocolitis necrótica. Los autores no observan ningún efecto favorable en su prevención ni en la disminución de su severidad, tampoco parece disminuir la mortalidad, aunque si observan alguna mejoría en la tolerancia enteral.

T.D. Braga y cols.^[25] en un ensayo clínico aleatorizado y doble ciego realizado sobre 231 recién nacidos de muy bajo peso que reciben una suplementación diaria de *Bifidobacterium breve* y *Lactobacillus casei* a una dosis de $3,5 \times 10^7$ y $3,5 \times 10^9$ respectivamente, en la leche materna, frente a ninguna suplementación; observan que esta combinación de probióticos reduce la incidencia de enterocolitis y mejora la motilidad intestinal en esta población.

C. Rouge y cols.^[22] realizan un ensayo clínico en 94 recién nacidos de muy bajo peso, recibiendo un suplemento diario de *Bifidobacterium longum* BB536 y *Lactobacillus rhamnosus* GG; BB536-LGG o ningún suplemento, los autores observan aumento de tolerancia intestinal entre los recién nacidos de más 1.000 g, no observando efectos significativos en los recién nacidos de extremado bajo peso.

H.C. Lin y cols.^[40], en un ensayo clínico realizado en 434 recién nacidos de muy bajo peso, comprueban que la combinación de *Bifidobacterium bifidum* y *Lactobacillus acidophilus* utilizados diariamente durante las 6 primeras semanas de vida reducen la incidencia de muerte y enterocolitis necrótica.

S.E. Jacobs y cols.^[41], en un estudio multicéntrico doble ciego compara el uso diario de *Bifidobacterium infantis*,

Streptococcus thermophilus y *Bifidobacterium lactis* con placebo en niños menores de 32 semanas y < 1.500 g de peso. Estudian 1.099 recién nacidos, concluyendo que se reducen significativamente la NEC grave (grado 2 de Bell o superior), pero no observa efecto en la sepsis tardía o en la mortalidad.

Las evidencias más destacables y las recomendaciones para el uso de probióticos en recién nacidos de muy bajo peso quedan recogidas en la Tabla 3.

En el momento actual, los ensayos clínicos y metaanálisis van aportando suficientes evidencias sobre la utilidad y seguridad de los probióticos en los recién nacidos de muy bajo peso. Si bien los datos son aún limitados en los recién nacidos con menos de 1.000 g, estos neonatos serían los más beneficiados tras la suplementación con probióticos, al presentar mayor prevalencia de enterocolitis necrosante.

El Grupo de Nutrición y Metabolismo Neonatal de la SENEo considera que el uso de probióticos debería tenerse en cuenta en el prematuro \leq 32 semanas de gestación y/o < 1.500 gramos, incluidos los menores de 1.000 gramos; si bien su uso en especial en los recién nacidos con menos de 1.000 g debe someterse a una estrecha monitorización.

TABLA 3. Evidencias y recomendaciones con su grado evidencia para el uso de probióticos en recién nacidos de muy bajo peso.

Evidencia	Nivel/ Grado
La suplementación oral con probióticos es segura en recién nacidos de muy bajo peso.	2+ (7,21)
Los recién nacidos de muy bajo peso que reciben suplemento nutricional con probióticos alcanzan nutrición enteral completa en un periodo de tiempo menor.	1+ (22)
En situaciones con alta incidencia local de enterocolitis, la suplementación con probióticos puede ser recomendada.	2+ (42)
La suplementación dietética con probióticos en los recién nacidos de muy bajo peso se asocia con una disminución del riesgo de enterocolitis y de muerte.	1++ (24,37)
La suplementación con probióticos en recién nacidos de muy bajo peso no se asocia con mejores resultados neurológicos a los 3 años.	2+ (43)
La suplementación con probióticos en recién nacidos de muy bajo peso aumenta la sensación de bienestar y disminuye la permeabilidad intestinal y los episodios de cólicos del lactante.	1- (20,23)
La suplementación con probióticos (<i>Bifidobacterium breve</i> y <i>Lactobacillus casei</i>) aumentan la motilidad intestinal en recién nacidos de muy bajo peso alimentados con leche materna.	1+ (25)
	.../...

TABLA 3. (Continuación) Evidencias y recomendaciones con su grado evidencia para el uso de probióticos en recién nacidos de muy bajo peso.

Recomendación	Nivel/ Grado
El uso de probióticos debería considerarse en el cuidado del prematuro ≤ 32 semanas de gestación y/o < 1.500 gramos, incluidos los menores de 1.000 gramos.	Punto de buena práctica
El uso rutinario de probióticos implica una estrecha monitorización.	Punto de buena práctica
Las evidencias existentes nos hacen preferir, en cuanto a tipo de género, una combinación de <i>Bifidobacterium</i> y <i>Lactobacillus</i> , ya que disminuyen la incidencia de enterocolitis, si bien se debe plantear cuál o cuáles son los probióticos más adecuados para cada situación, su dosis y la duración óptima de su administración.	Punto de buena práctica
Comenzar lo antes posible su administración y mantenerla al menos 6 semanas o hasta el alta.	Punto de buena práctica
No se deberían administrar probióticos en presencia de enterocolitis necrótica o patología intestinal.	Punto de buena práctica

1. Lilly DM, Stillwell RH. Probiotics: growth-promoting factors produced by microorganisms. *Science*. 1965; 147: 747-8.
2. Dunne C, O'Mahony L, Murphy L, Thornton G, Morrissey D, O'Halloran S, et al. In vitro selection criteria for probiotic bacteria of human origin: correlation with in vivo findings. *Am J Clin Nutr*. 2001; 73(2 Suppl): 386S-92S.
3. Rowland IR. Interactions of the gut microflora and the host in toxicology. *Toxicol Pathol*. 1988; 16: 147-53.
4. Adlerberth I, Carlsson B, de MP, Jalil F, Khan SR, Larsson P, et al. Intestinal colonization with Enterobacteriaceae in Pakistani and Swedish hospital-delivered infants. *Acta Paediatr Scand*. 1991; 80: 602-10.
5. Isolauri E, Gronlund MM, Salminen S, Arvilommi H. Why don't we bud? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2000; 30: 214-6.
6. Goldmann DA, Leclair J, Macone A. Bacterial colonization of neonates admitted to an intensive care environment. *J Pediatr*. 1978; 93: 288-93.
7. Szajewska H. Probiotics and prebiotics in preterm infants: Where are we? Where are we going? *Early Human Development*. 2010; 86(Suppl 1): 81-6.
8. Cilieborg MS, Boye M, Sangild PT. Bacterial colonization and gut development in preterm neonates. *Early Hum Dev*. 2012; 88(Suppl 1): S41-9.
9. Simhon A, Douglas JR, Drasar BS, Soothill JF. Effect of feeding on infants' faecal flora. *Arch Dis Child*. 1982; 57: 54-8.

10. Bry L, Falk PG, Midtvedt T, Gordon JI. A model of host-microbial interactions in an open mammalian ecosystem. *Science*. 1996; 6; 273: 1380-3.
11. Gewolb IH, Schwalbe RS, Taciak VL, Harrison TS, Panigrahi P. Stool microflora in extremely low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1999; 80: F167-73.
12. Saavedra JM, Bauman NA, Oung I, Perman JA, Yolken RH. Feeding of *Bifidobacterium bifidum* and *Streptococcus thermophilus* to infants in hospital for prevention of diarrhoea and shedding of rotavirus. *Lancet*. 1994; 344: 1046-9.
13. Bernet MF, Brassart D, Neeser JR, Servin AL. Adhesion of human bifidobacterial strains to cultured human intestinal epithelial cells and inhibition of enteropathogen-cell interactions. *Appl Environ Microbiol*. 1993; 59: 4121-8.
14. Mack DR, Michail S, Wei S, McDougall L, Hollingsworth MA. Probiotics inhibit enteropathogenic *E. coli* adherence in vitro by inducing intestinal mucin gene expression. *Am J Physiol*. 1999; 276: G941-50.
15. Isolauri E. The use of probiotics in paediatrics. *Hosp Med* 2000; 61: 6-7.
16. Saxelin M, Pessi T, Salminen S. Fecal recovery following oral administration of *Lactobacillus* strain GG (ATCC 53103) in gelatine capsules to healthy volunteers. *Int J Food Microbiol*. 1995; 25: 199-203.
17. Deshpande G, Rao S, Patole S. Probiotics for prevention of necrotising enterocolitis in preterm neonates with very low birthweight: a systematic review of randomised controlled trials. *Lancet* 2007; 369: 1614-20.
18. Barclay AR, Stenson B, Simpson JH, Weaver LT, Wilson DC. Probiotics for necrotizing enterocolitis: a systematic review. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 45: 569-76.
19. Agostoni C, Buonocore G, Carnielli VP, De CM, Darmaun D, Decsi T, et al. Enteral nutrient supply for preterm infants: commentary from the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Com-

- mittee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010; 50: 85-91.
20. Partty A, Luoto R, Kalliomaki M, Salminen S, Isolauri E. Effects of early prebiotic and probiotic supplementation on development of gut microbiota and fussing and crying in preterm infants: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Pediatr.* 2013; 163: 1272-7.
 21. Manzoni P, Lista G, Gallo E, Marangione P, Priolo C, Fontana P, et al. Routine *Lactobacillus rhamnosus* GG administration in VLBW infants: A retrospective, 6-year cohort study. *Early Hum Dev.* 2011; 87(Suppl 1): S35-8.
 22. Rouge C, Piloquet H, Butel MJ, Berger B, Rochat F, Ferraris L, et al. Oral supplementation with probiotics in very-low-birth-weight preterm infants: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2009; 89: 1828-35.
 23. Stratiki Z, Costalos C, Sevastiadou S, Kastanidou O, Skouroliakou M, Giakoumatou A, et al. The effect of a bifidobacter supplemented bovine milk on intestinal permeability of preterm infants. *Early Hum Dev.* 2007; 83: 575-9.
 24. Bernardo WM, Aires FT, Carneiro RM, Sa FP, Rullo VE, Burns DA. Effectiveness of probiotics in the prophylaxis of necrotizing enterocolitis in preterm neonates: a systematic review and meta-analysis. *J Pediatr (Rio J).* 2013; 89: 18-24.
 25. Braga TD, da Silva GA, de Lira PI, de Carvalho LM. Efficacy of *Bifidobacterium breve* and *Lactobacillus casei* oral supplementation on necrotizing enterocolitis in very-low-birth-weight preterm infants: a double-blind, randomized, controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2011; 93: 81-6.
 26. Kunz AN, Noel JM, Fairchok MP. Two cases of *Lactobacillus* bacteremia during probiotic treatment of short gut syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004; 38: 457-8.
 27. De Groote MA, Frank DN, Dowell E, Glode MP, Pace NR. *Lactobacillus rhamnosus* GG bacteremia associated with

- probiotic use in a child with short gut syndrome. *Pediatr Infect Dis J.* 2005; 24: 278-80.
28. Land MH, Rouster-Stevens K, Woods CR, Cannon ML, Cnota J, Shetty AK. Lactobacillus sepsis associated with probiotic therapy. *Pediatrics.* 2005; 115: 178-81.
 29. Ohishi A, Takahashi S, Ito Y, Ohishi Y, Tsukamoto K, Nanba Y, et al. Bifidobacterium septicemia associated with postoperative probiotic therapy in a neonate with omphalocele. *J Pediatr.* 2010; 156: 679-81.
 30. Beattie LM, Hansen R, Barclay AR. Probiotics for preterm infants: confounding features warrant caution. *Pediatrics.* 2010; 126: e742-3.
 31. Murguia-Peniche T, Mihatsch WA, Zegarra J, Supapanachart S, Ding ZY, Neu J. Intestinal mucosal defense system, Part 2. Probiotics and prebiotics. *J Pediatr.* 2013; 162(3 Suppl): S64-71.
 32. Marteau PR. Probiotics in clinical conditions. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2002; 22: 255-73.
 33. Thomas DW, Greer FR. Probiotics and prebiotics in pediatrics. *Pediatrics.* 2010; 126: 1217-31.
 34. Botes M, van Reenen CA, Dicks LM. Evaluation of *Enterococcus mundtii* ST4SA and *Lactobacillus plantarum* 423 as probiotics by using a gastro-intestinal model with infant milk formulations as substrate. *Int J Food Microbiol.* 2008; 128: 362-70.
 35. Rolfe RD. The role of probiotic cultures in the control of gastrointestinal health. *J Nutr.* 2000; 130(2S Suppl): 396S-402S.
 36. Fernandez-Carrocer LA, Solis-Herrera A, Cabanillas-Ayon M, Gallardo-Sarmiento RB, Garcia-Perez CS, Montano-Rodriguez R, et al. Double-blind, randomised clinical assay to evaluate the efficacy of probiotics in preterm newborns weighing less than 1500 g in the prevention of necrotising enterocolitis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2013; 98: F5-9.
 37. Wang Q, Dong J, Zhu Y. Probiotic supplement reduces risk of necrotizing enterocolitis and mortality in preterm

- very low-birth-weight infants: an updated meta-analysis of 20 randomized, controlled trials. *J Pediatr Surg.* 2012; 47: 241-8.
38. Alfaleh K, Anabrees J, Bassler D, Al-Kharfi T. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (3): CD005496.
 39. Sari FN, Dizdar EA, Oguz S, Erdeve O, Uras N, Dilmen U. Oral probiotics: *Lactobacillus sporogenes* for prevention of necrotizing enterocolitis in very low-birth weight infants: a randomized, controlled trial. *Eur J Clin Nutr.* 2011; 65: 434-9.
 40. Lin HC, Hsu CH, Chen HL, Chung MY, Hsu JF, Lien RI, et al. Oral probiotics prevent necrotizing enterocolitis in very low birth weight preterm infants: a multicenter, randomized, controlled trial. *Pediatrics.* 2008; 122: 693-700.
 41. Jacobs SE, Tobin JM, Opie GF, Donath S, Tabrizi SN, Pirotta M, et al. Probiotic effects on late-onset sepsis in very preterm infants: a randomized controlled trial. *Pediatrics.* 2013; 132: 1055-62.
 42. Mihatsch WA. What is the power of evidence recommending routine probiotics for necrotizing enterocolitis prevention in preterm infants? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2011; 14: 302-6.
 43. Sari FN, Eras Z, Dizdar EA, Erdeve O, Oguz SS, Uras N, et al. Do oral probiotics affect growth and neurodevelopmental outcomes in very low-birth-weight preterm infants? *Am J Perinatol.* 2012; 29: 579-86.

