

## Conferencia

# Papel y uso de los probióticos en el niño pretérmino y en el lactante

P. MANZONI, E. TAVELLA, R. GARCÍA SÁNCHEZ\*, D. FARINA

Neonatology and NICU, S. Anna Hospital, Torino, Italy. \*Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, Hospital Universitario, Salamanca, España.

### RESUMEN

Los recién nacidos prematuros en la UCIN tienen un riesgo alto de padecer trastornos intestinales por la proliferación de una microflora patógena, ya que el tratamiento con antibióticos, nutrición parenteral total, o las manipulaciones a las que se ven sometidos puede retrasar o poner en peligro el proceso de colonización intestinal. Por lo tanto, los prematuros adquieren comensales como bifidobacterias más lentamente y son propensos a una colonización patógena intestinal en la UCIN.

Por todas estas razones, el tracto digestivo es considerado como el reservorio más importante y el foco para la colonización por todo tipo de agentes patógenos y posterior sepsis en prematuros.

Los probióticos pueden restaurar la normalidad de la microbiota intestinal y prevenir sus alteraciones en los seres humanos, incluidos los neonatos.

Los estudios en ratones han demostrado que ciertas cepas probióticas reducen tanto la colonización entérica como las infecciones sistémicas por *E. coli* y hongos. Tales cepas pueden actuar simultáneamente a varios niveles: la exclusión de los patógenos por competencia, prevención de la adhesión, la reducción de su capacidad para colonizar la mucosa a través de una mejor respuesta de la IgA, cambios en la permeabilidad de la mucosa aumentando el efecto de barrera, y la inmunomodulación con la modificación de las respuestas inmunitarias locales y de la respuesta del huésped a los productos y toxinas fúngicas y bacterianas.

En vista de los efectos beneficiosos de los probióticos sobre la madurez y la función gastrointestinal, su administración a los neonatos prematuros en la UCIN es un área de interés actual, con numerosos datos a su favor.

Recientes metaanálisis actualizados sobre probióticos para la prevención de la enterocolitis necrotizante (ECN) en neonatos

prematuros (Deshpande et al 2013) proporcionan una fuerte evidencia de que los probióticos profilácticos, “como una clase”, reducen la ECN en niños prematuros. No solo eso: estos metaanálisis, incluyendo ya a casi 20 estudios, tienen ahora suficiente poder para mostrar que los probióticos reducen el riesgo relativo de mortalidad en el 58% (riesgo relativo 0,42 [intervalo de confianza del 95% 0,29-0,62;  $p < 0,00001$ ]).

No hay actualmente una revisión sistemática neonatal con mayor tamaño de efecto para todas las causas de mortalidad (riesgo relativo de reducción 58%), valor de  $p$  más bajo ( $p < 0,00001$ ) y menor heterogeneidad. En consecuencia, no parece sorprendente que la revisión más reciente Cochrane sobre el tema haya recomendado la introducción rutinaria de probióticos para todos los pretérminos o para algunos pacientes seleccionados.

Estos resultados tan interesantes, merecen algunas consideraciones adicionales, así como sugerencias sobre cómo incluir estos datos en la práctica clínica cotidiana. Los metaanálisis sobre este tema siempre han considerado los probióticos “como una clase” para dar una recomendación específica. Sin embargo, esto puede ser mal interpretado: también los antibióticos son una “clase”, pero nadie prescribiría jamás “antibióticos – como una clase”, por ejemplo para una neumonía, sino un antibiótico específico (por ejemplo, amoxicilina) que se supone más activo en esta enfermedad.

Los probióticos deben ser considerados de una manera similar: existen datos que muestran que, juntamente con características y efectos comunes, cada cepa (cada especie) puede tener propiedades adicionales únicas y acciones hacia objetivos específicos. Diferentes especies de probióticos tienen distintas funciones fisiológicas, con algunas que favorecen la motilidad intestinal o la maduración y otras que promueven con mayor especificidad la actividad inmunomodulatoria, el crecimiento de las bifidobacterias o la protección contra la colonización fúngica. Por ejemplo, *Lactobacillus GG* tiene la capacidad de promover

respuestas inmunomoduladoras del intestino, mientras que *Lactobacillus reuterii* muestra una actividad peculiar relacionada con la motilidad intestinal y el vaciamiento gástrico. *Bifidobacterium spp* fue la cepa más frecuentemente utilizada en la mayoría de los estudios sobre los efectos de los probióticos en ECN publicados, en consecuencia, su rol en la prevención de la ECN puede ser mayor que la de otras cepas de probióticos, y debe resaltarse cuando se hacen recomendaciones.

Se necesita mayor clarificación con respecto al momento de inicio, dosis y duración de los probióticos para prevenir la ECN, pues actualmente hay una gran variabilidad en la literatura. Existen preocupaciones acerca de la seguridad y la tolerabilidad de los probióticos administrados a los recién nacidos prematuros, en el sentido que la administración de microorganismos vivos en pacientes con inmadurez inmunológica podría traducirse en infecciones secundarias por estos probióticos. Esta será un área importante de investigación en el futuro.

Posiblemente, se requieren nuevos estudios para identificar las especies más costo-efectivas de probióticos, como asimismo el protocolo para maximizar no solo la supervivencia libre de ECN sino también libre de discapacidad. Sin embargo, esto no puede ser identificado con certeza a través de estudios aleatorizados controlados con placebo, dadas las diferencias en las peculiaridades de cada especie de probióticos. No solo eso: con la evidencia existente puede resultar cada vez más problemático desde lo ético, incluir un grupo placebo en futuros estudios: la

obligatoriedad de declarar la evidencia actual a los padres y a los Comités de Investigación Institucionales, y la necesidad de ofrecer probióticos identificados a los padres de los niños elegibles que así lo deseen, son aspectos que atentan contra la posibilidad de clarificar en el futuro este tema, mediante los instrumentos convencionales. Por lo tanto, ahora es importante mirar hacia adelante y facilitar una nueva fase de intervención múltiple, estudios aleatorizados controlados que requieren múltiples intervenciones o diseño factorial para identificar el régimen de probióticos más costo-efectivo, comparando un régimen de probiótico con otro.

Una consideración final: el desarrollo de productos de calidad farmacéutica es normalmente obligatorio para las drogas con impacto sobre los resultados médicos. Esto crea un gran obstáculo para los estudios clínicos con probióticos. Sin embargo, hay suplementos nutricionales con probióticos bien establecidos que han sido certificados por agencias nacionales e internacionales y sometidos a rigurosas evaluaciones de control de calidad. Algunos de estos productos de calidad nutricional mostraron ser efectivos frente al placebo en los estudios de ECN incluidos en los metaanálisis actualizados. El aceleramiento en la evaluación de los probióticos podría minimizar la mortalidad y morbilidad evitables. Es por lo tanto importante que alguna de las evidencias validando estos productos nutricionales sea aceptada para facilitar su uso en los estudios clínicos y, potencialmente, en la práctica clínica subsecuente.