

**USO DE PROBIÓTICOS ENTERALES PARA REDUCIR LA INCIDENCIA Y GRAVEDAD DE ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE EN RECIÉN NACIDOS PRETERMINO DE MUY BAJO PESO AL NACIMIENTO EN UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS NEONATALAS DEL MATERNO INFANTIL "GERMAN URQUIDI"****Enteral probiotics to reduce the incidence and severity of necrotizing enterocolitis in preterm infants with very low weight Center of Neonatal Intensive Care Hospital Materno Infantil "German Urquidi"**

\* Ruben Arandia Valdez

\*\* Mery Camacho Arnez

\*\*\*Edgar Fernandez Rios

Recibido: 10-05-10; Aceptado: 30-07-10

**RESUMEN**

Al nacer el tracto intestinal neonatal es estéril, a medida que el intestino humano es expuesto al ambiente contaminado es colonizado por bacterianas no patógenas favorables en la mayoría, como lactobacillus y bifidobacterias. En contraste el intestino del recién nacido pretérmino tiende a ser colonizado por microorganismos patógenos, predominantemente coliformes, enterococos y bacteroides, especies que incrementan el riesgo de desarrollar enterocolitis necrotizante.

El objetivo de este trabajo es valorar la efectividad y eficacia de los probióticos enterales para prevenir la enterocolitis necrotizante en recién nacidos pretérminos.

Se llevó a cabo un estudio controlado y prospectivo, de carácter ciego y distribución aleatoria. Para dicho estudio se eligieron a recién nacidos preterminos de muy bajo peso al nacimiento. Se distribuyó a los pacientes en dos grupos. Los niños del grupo de estudio recibieron PROBIÓTICOS con leche 2 veces al día hasta que fueron dados de alta, los niños del grupo de control únicamente recibieron leche; siendo los parámetros evolutivos investigados la presencia de enterocolitis y fallecimientos.

Participaron 68 recién nacidos pretérmino de muy bajo peso al nacimiento, 34 en grupo de estudio y 34 en grupo de control, las variables clínicas y evolutivas tuvieron diferencia significativa entre ambos grupos. La incidencia de enterocolitis necrotizante fue inferior en el grupo de estudio (2/34 frente 16/34) y existieron 4 casos de enterocolitis necrotizante grave (estadio III de Bell) en el grupo control versus ninguno en el grupo estudio.

Los probióticos administrados por vía enteral reducen la incidencia y la gravedad de la enterocolitis necrotizante.

**Palabras Claves.** Prematurez, enterocolitis, probióticos.

**ABSTRACT**

At birth the neonatal intestinal tract is sterile, as the human intestine is exposed to the contaminated environment it is colonized by nonpathogenic bacteria, favorable in the majority as lactobacillus and bifidobacteria. In contrast, the preterm intestine tends to be colonized by pathogenic micro-organisms, predominantly coliforms, enterococci and bacteroides, species that increase the risk of developing necrotizing enterocolitis.

This work have the objective of assess the effectiveness and efficiency of enteral probiotics to prevent necrotizing enterocolitis in preterm new born.

We conducted a prospective controlled study of blinding and randomized. For this study were chosen pretermos new-borns of very low birth weight. Were distributed patients in two groups. Children in the study group received probiotic milk 2 times a day until they were discharged, only the control children received milk without probiotics; evolutionary parameters being investigated the presence of enterocolitis and death.

68 preterm infants participated in very low birth weight, 34 in study group and 34 in control group, clinical and developmental variables were significant differences between groups. The incidence of necrotizing enterocolitis was less in the study group (2 / 34 versus 16/34) and there were 4 cases of severe necrotizing enterocolitis (Bell stage III) in the control group versus none in the study group.

**Key Words** prematurity, enterocolitis, probiotics

\*Neonatólogo, Jefe de Servicio de Neonatología del Hospital Materno Infantil German Urquidi

\*\* Pediatra, Residente de Neonatología del Hospital Materno Infantil German Urquidi

\*\*\*Cirujano General de Pro Salud.

## INTRODUCCIÓN

Al nacer el tracto intestinal neonatal es virtualmente estéril, a medida que el intestino humano es expuesto naturalmente a un ambiente contaminado con bacterias, es colonizado rápidamente con una variedad de especies bacterianas.

En un intento por mantener un medio luminal intestinal saludable, el cuerpo desarrolla un equilibrio simbiótico entre este ambiente bacteriano y su propio sistema inmune, un equilibrio que da como resultado una colonización preferencial de variedad de microorganismos gram positivos favorables en la mayoría lactobacillus y bifidobacterias.

En contraste el intestino del recién nacido pretérmino tiende a ser colonizado por micro-organismos patógenos, predominantemente coliformes, enterococos y bacteroides.

Estudios previos realizados en niños de muy bajo peso alimentados con leche materna encontraron que la bifidobacteria, comúnmente encontrada en el intestino del recién nacido de término, fue indetectable durante las 2 primeras semanas y no predominó hasta después de la tercera semana de vida.

La combinación de un incremento en micro-organismos potencialmente patógenos junto con la disminución de la flora normal encontrada en neonatos pretérmino, es uno de los factores de riesgo que incrementa la posibilidad de desarrollar enterocolitis necrotizante.

Recientemente se han explorado diversos métodos preventivos nuevos, como el uso de esteroides prenatales, alimentación con lactancia materna, refuerzo de la actividad de acetilhidrolasa como factor activador plaquetario, el empleo de antagonistas de los receptores del factor activador plaquetario y los probióticos.

En la actualidad no se tiene ningún trabajo local, ni nacional con respecto al uso de probióticos para prevenir la ECN.

## MATERIAL Y METODOLOGIA

El presente es un estudio comparativo y controlado, prospectivo, de carácter ciego y con distribución aleatoria realizado desde el 1º de mayo del 2008 hasta el 28 de febrero del 2009 en servicio de Unidad de Cuidados Intensivo Neonatal del Materno-Infantil "German Urquidi" de Cochabamba- Bolivia.

Todos los recién nacidos pretérmino con bajo peso al nacimiento (menor a 1500 g.), clínicamente estables, que ini-

ciaron alimentación enteral y sobrevivieron más allá del séptimo día postnatal.

Los recién nacidos con peso mayor a 1500 g., con malformaciones de vías digestivas u otras causas que han impedido el inicio de vía oral.

Se ha distribuido a los niños entre el grupo de estudio y el grupo de control mediante una tabla secuencial de números aleatorios.

Los niños del grupo de estudio recibieron PROBIOTIC (lactobacillus, bifidobacterium longum y saccharomyces boulardii) a 125 mg /kg/dosis 2 veces al día con la leche desde el primer día que iniciaron la alimentación enteral hasta que fueron dados de alta.

El grupo de control recibió la leche asignada sin probióticos.

El PROBIOTIC se mezcló con la leche minutos antes de la administración de la toma correspondiente realizada por personal de enfermería asignado a alimentar a los recién nacidos.

La leche procedía de las formulas maternizadas y de madres de los respectivos neonatos.

La alimentación enteral se inició a 20ml/kg/día, cuando los signos vitales eran estables, presencia de peristaltismo sin distensión abdominal y con ausencia de bilis o sangre en el aspirado gástrico; y se incrementó de acuerdo a la tolerancia hasta alcanzar calorías necesarias para la edad.

Se suspendió la alimentación en presencia de mala tolerancia. En los recién nacidos pretérmino con peso inferior de 1000 g., se inició nutrición parenteral a las 24 a 48 horas de vida, manteniéndose hasta alcanzar por vía oral el 50% de las calorías requeridas.

El diagnóstico y la clasificación de la Enterocolitis Necrotizante (ECN) la realizó el personal médico que trabaja en UCIN, según los criterios modificados de Bell.

Las variables clínicas que constituían potenciales factores de riesgo para la ECN se resumieron en forma prospectiva en historia clínica mediante las siguientes definiciones:

- La sepsis: todo niño que presenta signos clínicos sépticos tras la distribución aleatoria y hemocultivo positivo.
- Corticoides prenatales: administración de 2 dosis de betametazona o dexametazona a la madre 24 o más horas antes del parto.
- Ruptura precoz de membrana: ruptura de la membrana amniótica mayor a 18 horas antes del parto.
- Asfixia: valores del APGAR menor a 3 a los 5 minutos, estado neurológico y/o Ph menor a 7 en muestra de san-

gre tomado del cordón umbilical.

El parámetro evolutivo primario a valorar fue la evolución favorable o los fallecimientos por ECN.

## RESULTADOS

La muestra total del estudio es de 68 pacientes, 34 en el grupo de estudio y 34 en el grupo control.

La alimentación que recibieron por vía enteral en ambos grupos fue mixta: de leche materna y fórmula.

En las características clínicas de la madre y del niño tenemos los siguientes resultados: la administración de corticoides prenatales en grupo de estudio 19 (55.9%) y 15 (44.1%) no recibieron. En el grupo control 20 (58.8%) recibieron y 14 (41.2%) no.

En el grupo de estudio la ruptura prematura de membranas mayor a 18 hrs. fue de 11 (32.4%) pacientes; con ruptura prematura menor a 8 Hrs fue de 23 (67.6%). En el grupo control con ruptura prematura de membranas mayor a 18 Hrs es de 19 (55.9%) y con menor a 8 hrs fue de 15 (44.1%).

En la valoración de edad gestacional se tiene un promedio de 31 semanas de gestación en el grupo de estudio y 31.6 en el grupo de control, en promedio.

El peso medio al momento del nacimiento en el grupo de estudio fue de 1312.9 g. y del grupo control fue de 1358.91 g. (Es importante mencionar que el peso más bajo del grupo estudio fue de 940 g. y del grupo control 970 g.)

Los resultados en la estadificación del APGAR fue: en el grupo de estudio se tiene APGAR de 6 en 9(26.5%)pacientes, APGAR de 7 en 19 (55.9%), APGAR de 8 en 5 (14.7%). En el grupo control se tiene el siguiente resultado: APGAR de 6 en 13 (38.2%) pacientes, APGAR de 7 en 11 (32.4%) y finalmente APGAR de 8 en 10 (24.4%) pacientes. (cuadro N° 1)

CUADRO N° 1:FACTORES DE LA MADRE Y DEL NIÑO PARA LA NEC		
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS MATERNAS Y DEL NIÑO COMO FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE ECN	GRUPO	
	ESTUDIO n° 34	CONTROL n° 34
Corticoides prenatales	19 (55.9)	20 (58.8)
Ruptura prolongada de membranas	11 (32)	19 (55.9)
Edad gestacional *	31 SEM	31.6 SEM
Peso al nacimiento*	1312,9	1358,91
Apgar a los 5 minutos <3	0	0
Apgar 6	9 (26.5)	13(38.2)
Apgar 7	19 (55.9)	11 (32.4)
Apgar 8	5 (14.7)	10 (24.4)

\* Media

En las variables clínicas del niño se ha valorado los días de ayuno al incorporarse al estudio teniendo una media en el grupo de estudio de 1.5 días y en el grupo de control la media es de 2 días.

El uso de alimentación parenteral fue la siguiente: en el grupo de estudio 5 (14.7%) neonatos, el grupo de control 10 (24.4%) neonatos requirieron el uso del mismo.

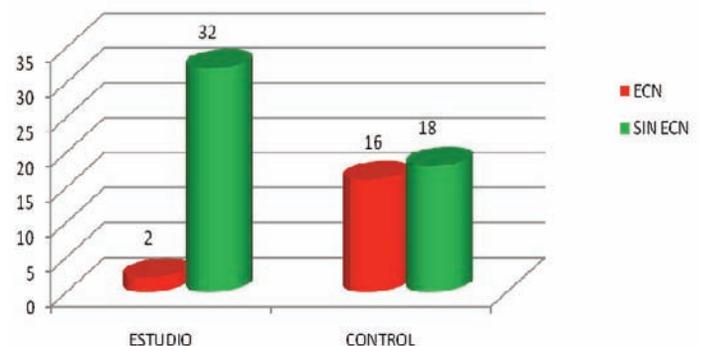
La tolerancia progresiva de los alimentos fue difícil de valorar, en el peso de alta se tiene una media del grupo de estudio de 1442.9 g. teniendo una ganancia de peso medio de 130 g. En el grupo control el peso medio fue de 1447.5 g. ganancia de peso medio de 88.6 g.

En relación al uso de antibióticos: el grupo de estudio utilizó: el esquema I (ampicilina+ gentamicina) en 29 (85.3%) neonatos, el esquema II (cloxacilina+cefotaxima) usaron 4 (11.7%), esquema III (Vancomicina+amikacina+metronidazol) usaron 4 (11.7%) y los que no requirieron antibióticos es de 5 (14.7%) neonatos. En el grupo control usaron el esquema I 32 (94.1%)neonatos, el esquema II requirieron 20(58.8%), el esquema III usaron 15 (44.5%), el esquema IV (Meropenem+fluconazol) requirieron 8(23.5%) y finalmente los que no requirieron antibióticos son 2 (5.8%) neonatos.(cuadro N°2)

La identificación de enterocolitis necrotizante fue: en el grupo de estudio de 2 (5.8%) pacientes y en el grupo control de 16 (47.1%). (Grafico N° 1y 2)

Grafico 1

### PREVENCIÓN DE ECN CON PROBIÓTICOS

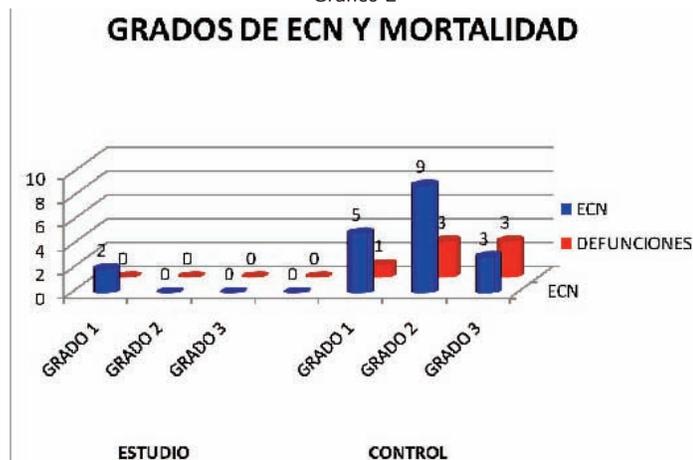


En cuanto a la identificación de sepsis: en el grupo de estudio fueron de 4(11.7%) neonatos y en el grupo de control de 23(67.6%) neonatos. (G.nª 4)

La determinación de las defunciones en grupo de estudio

es de 0 y en el grupo de control 7 (20.6%) fallecidos.(cuadro N°3)

Grafico 2



VARIABLES EVOLUTIVAS A VALORAR TRAS LA ADMINISTRACION DE PROBIOTICOS ORALES	GRUPO		P
	ESTUDIO n° 34	CONTROL n° 34	
Incidencia de ECN	2 (5,8%)	16 (47,1%)	0,01
Sepsis	4 (11,7%)	23 (67,6%)	0,03
Fallecimientos	0 (0%)	7 (20,6%)	0,009

En cuanto al tiempo de estadía hospitalaria se tiene una media en el grupo de estudio de 17.2 días y en el grupo control 21.7 días. (cuadro N°2)

CUADRO N° 2: FACTORES DE NIÑO PARA LA NEC

CARACTERISTICAS EVOLUTIVAS DE NIÑOS ESTUDIADOS	GRUPO	
	ESTUDIO n° 34	CONTROL n° 34
Dias de ayuno*	1,5	2
Alimentacion parenteral	5	10
Peso al alta	1442,9	1447,5
Antibioticos		
Ninguno	5 (14,5)	2 (5,8)
Esquema 1	29 (85,3)	32 (94,1)
Esquema 2	4 (11,7)	20 (58,8)
Esquema 3	4 (11,7)	15 (44,5)
Esquema 4	0	8 (23,5)
Tiempo de hospitalizacion *	17,2	21,7

\*Media  
 1: Ampicilina + Gentamicina.  
 2: cefotaxima + Cloxacilina  
 3: Vancomicina + Amikacina + Metronidazol  
 4: Meropenem + Fluconazol

## CONCLUSIONES

Nuestro estudio mostró que los PROBIOTICOS reducen la incidencia y la gravedad de Enterocolitis Necrotizante, sepsis y defunciones por esta causa en neonatos de muy bajo peso al nacer; además de disminuir el uso de antibióticos

de esquemas complejos y costosos. De la misma manera se redujo el tiempo de hospitalización en nuestro grupo de estudio.

## RECOMENDACIONES

Como se ha demostrado el beneficio y eficacia de los probióticos en la prevención de enterocolitis necrotizante, y sabiendo que está patología en recién nacidos pretérminos de muy bajo peso es devastadora, recomendamos el uso de los mismos ya que no se ha encontrado efectos adversos hasta el momento.

## BIBLIOGRAFÍA

- Rautava S. Potential uses of probiotics in the neonate. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2007;12:45-53.
- Jaime Forero Gomez. "Efectividad del uso de un probiótico multiespecie en la prevención de enterocolitis necrotizante en recién nacidos pretérmino" *Revista MED UNAB Universidad Autónoma de Bucaramanga - Colombia.* 2005;8(1) 5-10
- Pediatrics* (ed. esp). "Prevención de enterocolitis necrotizante con probióticos" 2005;59(1):1-15 .
- Pediatrics in Review* (ed. esp). "Fisiopatología de la enterocolitis necrosante" 2002;23(9):331-336.
- Pediatrics in Review* (ed. esp). "Enterocolitis Necrotizante: relación con la inmunidad" y "Probióticos" 2006;27(8): 289-296 y 311-313.
- Dani C, Biadaoli R, Bertini G, Martelli E, Rubaltelli FF. Probiotics feeding in prevention of urinary tract infection, bacterial sepsis and necrotizing enterocolitis in preterm neonates. A prospective doubleblind study. *Biol Neonate.* 2002;82:103-8.
- Schwartz A, Gruhl B, Lobnitz M, Michel P, Radke M, Blaut M. Development of the intestinal bacterial composition in hospitalised preterm infants in comparison with breast-fed, full-term infants. *Pediatr Res.* 2003;54:393-9.
- Ibáñez Pradas V, García Vera C. La administración temprana de suplementos de probióticos en pretérminos de muy bajo peso al nacer podría disminuir el riesgo de padecer enterocolitis necrotizante *Evid Pediatr.* 2007;3:75.
- Natural Standard Monograph ([www.naturalstandard.com](http://www.naturalstandard.com)) Copyright © 2008 Natural Standard. Publicación en Internet.
- Nelson. "Tratado de pediatría" 17 Edic. Editorial ELSEVIER. Enterocolitis necrotizante neonatal 2005:17 ed 590-591