



REVISTA DE LA
FACULTAD
DE CIENCIAS MÉDICAS
UNIVERSIDAD DE CUENCA

VOLUMEN 32 **NÚMERO 1** ABRIL 2014

Fecha de Recepción: 04/07/2013
Fecha de Aceptación: 29/04/2014

ARTÍCULO ORIGINAL
Original Article

**PROBIÓTICOS EN LA PREVENCIÓN DE ENTEROCOLITIS
NECROTIZANTE EN NEONATOS PRETÉRMINOS DEL
SERVICIO DE NEONATOLOGÍA DEL HOSPITAL
VICENTE CORRAL MOSCOSO.
CUENCA 2012.**

Md. Eulalia Peñafiel M.
Especialista en Pediatría
Contacto: eulapm@yahoo.es

CONFLICTO DE INTERESES:

La autora declara
que no existe conflicto de intereses.

RESUMEN

OBJETIVO: Comparar la frecuencia de ECN en pretérminos que reciben probióticos más terapia convencional en el año 2012 con pacientes que recibieron terapia convencional en la unidad de neonatología del Hospital Vicente Corral Moscoso en el 2011.

METODOLOGÍA: Estudio de cohorte con dos grupos de 113 prematuros en cada uno. El grupo de intervención recibió 1g de probióticos VSL#3 durante el año 2012 una vez al día hasta el alta, con un máximo 14 días. Durante la administración, se registraron los casos de ECN según los criterios de Bell, y se comparó con la frecuencia de ECN presentados en 113 pretérminos del 2011.

RESULTADOS: En el 2011 se observó un 22,1% de ECN mientras quienes recibieron probióticos presentaron un 10,6%. Los grupos que representaron una reducción estadísticamente significativa fueron los pretérminos de muy bajo peso y los prematuros moderados (valor $p < 0,05$). Una porcentaje menor (7,5%) de ECN se observó en los neonatos de género masculino en relación con el femenino (13,3%) con la administración de VSL#3. El porcentaje de ECN fue de 20% y 25% en el género masculino y femenino respectivamente que no recibieron probióticos.

CONCLUSIONES: El probiótico VSL#3 disminuyó la frecuencia de ECN en los prematuros del servicio de neonatología del Hospital Vicente Corral Moscoso durante el 2012, con una reducción del riesgo relativo (RRR) del 52%.

DECS: Enterocolitis Necrotizante, Prematuro, Probióticos, Recién nacido.

ABSTRACT

OBJECTIVE: To compare the frequency of NEC in preterm infants who are receiving probiotics plus conventional therapy in 2012 with patients who received conventional therapy in the neonatal unit of the Vicente Corral Moscoso Hospital in 2011.

METHODOLOGY: A cohort study with two groups of 113 premature children in each one. The intervention group received 1g of VSL#3 probiotic in 2012 once daily until discharge, with a maximum of 14 days. During the administration, some cases of NEC were recorded according to the criteria of Bell, and they were compared with the frequency of 113 preterm ECN presented in 2011.

RESULTS: In 2011 22.1% of NEC was observed while children who received probiotics showed 10.6%. The groups who represented a statistically significant reduction were the preterm with low weight and moderate preterm ($p < 0.05$). A smaller percentage (7.5%) of NEC was observed in male infants in relation to females (13.3%) with the administration of VSL # 3. The percentage of NEC was 20% and 25% in male and female respectively who received probiotics.

CONCLUSIONS: The VSL # 3 probiotic reduced the frequency of NEC in the preterm neonatal service from the Vicente Corral Moscoso Hospital during 2012, with a relative risk reduction (RRR) of 52%.

INTRODUCCIÓN

Los recién nacidos pretérminos, debido a su inmadurez inmunológica y fisiológica, están en riesgo de presentar múltiples patologías con consecuencias muy complejas para la supervivencia, como es el caso de la enterocolitis necrotizante (ECN), patología que afecta al aparato digestivo inmaduro y concomitantemente a todo el organismo, pudiendo llevarlo a la muerte o dejándolo con secuelas permanentes.

Actualmente se ha visto una mortalidad de un 20-50% de los casos de ECN (1). En Estados Unidos se ha reportado una incidencia de 2-22% en prematuros con un peso inferior a 1,500g., en Santander-España se observó una incidencia de 1-3 por cada 1000 prematuros (1) (2). En el Hospital Vicente Corral Moscoso, de cada siete recién nacidos prematuros que ingresan, uno presenta algún grado de ECN por año. (3)

Los mecanismos involucrados en el desarrollo de la ECN son varios: inmadurez inmunológica del intestino, la colonización bacteriana e isquemia intestinal. Esta etiología multifactorial permite que se desarrolle la enfermedad y se complique en muchos casos en corto plazo con: sepsis, CID, falla multiorgánica, peritonitis; y largo plazo, retraso en el crecimiento, constricción del colon y hasta un síndrome de intestino corto (4) (5) (6) (7).

La morbi-mortalidad de esta patología es significativa e impulsa ejecutar medidas preventivas como promover el consumo de leche humana, la cual se ha venido haciendo con la creación de los bancos de leche, protocolos de alimentación y el uso de probióticos.

Los probióticos son microorganismos vivos que contribuyen a mantener el equilibrio de la flora intestinal, brindan protección epitelial e inmunomodula-

ción intestinal. Los más utilizados y los que se ha comprobado que carecen de efectos secundarios son los Lactobacilos, Bifidobacterias y Estreptococos interviniendo a través de los siguientes mecanismos de acción: regular la homeostasis microbiana intestinal, modular la respuesta inflamatoria local y sistémica, producir bacteriocinas, mantener la función de la barrera de la mucosa intestinal, estimular y activar los macrófagos locales para que aumenten la presentación de los antígenos a los linfocitos B y aumentando la producción de la inmunoglobulina A secretora tanto local como sistémica, competir en la adherencia con los patógenos y modificar toxinas (8) (9).

Este estudio se realizó con el objetivo de demostrar el beneficio que ofrece el uso de los probióticos en la prevención de enterocolitis necrotizante disminuyendo la frecuencia de la misma, por lo que se administró un grupo de microorganismos multiespecie conocido como VSL#3 a todos los prematuros que ingresaron en el servicio de neonatología del Hospital Vicente Corral Moscoso durante el año 2012, quienes además fueron tratados bajo el protocolo del Ministerio de Salud. De esta manera, al final del estudio se comparó la frecuencia de ECN presentada en el mismo, con el grupo que no recibió probióticos durante el año 2011.

Finalmente, se obtuvieron datos favorecedores al estudio observando que la administración de probióticos sin dejar de aplicar el protocolo de manejo de la institución redujo significativamente la frecuencia de enterocolitis necrotizante.

MÉTODOS

Este es un estudio de cohorte realizado en los recién nacidos pretérminos ingresados durante el año 2011 y 2012 en el servicio de neonatología del Hospital Vicente Corral Moscoso. La muestra se calculó en

base a la prevalencia de enterocolitis necrotizante que fue del 16,4% sin administración de probióticos y de 4,2% con la administración de los mismos, observada en estudios de referencia; obteniéndose dos grupos de 113 pretérminos.

Calculando un 10% de pérdida se tuvo un total de 124 pacientes en el grupo expuesto y 124 para el grupo no expuesto, con un nivel de confianza de 95% y un poder al 80%. Los criterios de inclusión para el estudio fueron: todos los recién nacidos pretérminos ingresados en el servicio de neonatología durante el año 2011 y todos los prematuros que ingresaron al servicio de neonatología durante el año 2012.

Se excluyeron del estudio los pretérminos que no pudieron recibir medicación vía oral, que fueron sometidos a un procedimiento quirúrgico y estuvo contraindicada la administración de medicación por vía oral, prematuros con diagnóstico de enterocolitis necrotizante previo a la administración de probióticos durante el año 2012 y recién nacidos cuyos padres no autorizaron el procedimiento.

Para garantizar los aspectos éticos del presente estudio se solicitó el consentimiento informado de los padres o sus representantes legales, además la aprobación de las autoridades de la institución.

Para comparar la frecuencia de enterocolitis necrotizante en neonatos pretérminos que reciben probióticos más terapia convencional en el año 2012 con pacientes que recibieron terapia convencional en la unidad de neonatología del Hospital Vicente Corral Moscoso en el año 2011 se utilizaron variables como género, peso y edad gestacional. De esta manera tuvimos un grupo de 113 pretérminos que ingresaron durante el año 2011 a la unidad de neonatología cuyos datos se obtuvo de las historias

clínicas archivadas en el departamento de estadística del Hospital Vicente Corral Moscoso que fueron registrados en la encuesta respectiva; y a partir de esta información se identificó la frecuencia de ECN en este grupo de estudio.

El segundo grupo llamado de intervención comprendió una muestra de 113 prematuros que ingresaron desde febrero hasta octubre de 2012 al servicio de neonatología. Este recibió VSL#3, un probiótico multiespecie compuesto por *Streptococcus salivarius*, *Bifidobacterium breve*, *infantis*, *longum*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus casei*, *lactobacillus delbrueckii*, y *Streptococcus faecium*. La presentación del VSL#3 es sobre de contenido granulado de 1g, los cuales se conservaron según las recomendaciones del fabricante.

El personal de enfermería, previamente capacitado y encargado de la medicación, administró el probiótico bajo vigilancia de la autora y del personal médico que labora en esta unidad.

Desde el primer día que el niño inició una alimentación enteral de 3ml o más de leche materna o de fórmula se administró el probiótico a dosis de 1gr/día en 3ml de leche materna o fórmula. La mayoría de pacientes recibieron el producto por 14 días y otros recibieron en un tiempo menor debido a que fueron dados de alta.

Con la colaboración del personal médico y participación de la autora, diariamente se identificaron los pacientes que presentaron ECN, analizando los signos y síntomas según los criterios de Bell: Etapa I a: Sospecha apnea, bradicardia, letargia, alteración de temperatura, residuos, distensión, y vómitos. signos radiológicos negativos; I b: Sospecha: signos clínicos similares que la anterior, con sangre en heces y radiología negativa; II a: ECN confirmada leve: igual que I b, íleo, hipersensibilidad, presencia de masa, y en la o radiografía abdominal

se observa dilatación, íleo y neumatos; II b: ECN confirmada moderada igual que II a, acidosis, trombocitopenia, ascitis, hipersensibilidad, masa, en radiografía abdominal igual que II y además gas portal; III a: ECN avanzada grave: apnea, hipotensión, bradicardia, peritonitis, ascitis, acidosis, CID y neutropenia y eritema. En radiografía abdominal igual que II b más ascitis; y III b: ECN avanzada grave: clínicamente igual que III a y en la radiografía abdominal signos de perforación; fueron registrados en el formulario correspondiente y el seguimiento se realizó hasta el día que egresaron del servicio.

Para comprobar la hipótesis se utilizaron medidas como riesgo relativo (RR), reducción del riesgo relativo (RRR) y número necesario a tratar (NNT).

RESULTADOS

La población de estudio comprendió un total de 113 recién nacidos pretérminos que ingresaron durante el año 2011 en el servicio de neonatología y 113 prematuros quienes recibieron probióticos durante el año 2012. El grupo de pre-

maturos de género masculino y femenino fue similar en el grupo de intervención y el grupo de comparación (valor p 0,143). En relación con la edad gestacional tanto límite, moderada y extrema fueron estudiados en un porcentaje similar en los grupos de estudio, con una media de 33 semanas. Según el peso de los recién nacidos pretérminos podemos observar que el grupo de comparación e intervención no son similares estadísticamente (valor p 0,001) debido a que existe una diferencia marcada entre el peso de ambos grupos.

Dentro de los grupos según el tipo de peso, los de muy bajo peso y los extremadamente bajo peso, presentaron un valor p 0,073 y 0,532 respectivamente siendo estadísticamente iguales en ambos grupos.

En relación con el número de pacientes de bajo peso observamos que estadísticamente no son similares (valor p 0,023) ya que el número de neonatos es mayor en los que no recibieron probióticos en comparación con aquellos que recibieron el producto, pudiendo variar la similitud entre las poblaciones. Estos datos se observan en la tabla 1.

Tabla 1

Características demográficas de los recién nacido pretérminos del servicio de neonatología del Hospital Vicente Corral Moscoso. Cuenca 2012.

| | Grupo de Comparación N° 113 | | Grupo de Intervención N°113 | | Valor P |
|----------------------------------|--------------------------------|-------|--------------------------------|------|---------|
| MASCULINO (Nº, %) | 65 | 57 | 53 | 46.9 | 0.143 |
| FEMENINO (Nº, %) | 48 | 42 | 60 | 53.1 | 0.143 |
| Edad Gestacional (X, DS) | 33 | 2.6 | 33.2 | 2.6 | 0.564 |
| LIMITE (Nº, %) | 36 | 31.19 | 45 | 39.8 | 0.267 |
| MODERADO (Nº, %) | 55 | 48.7 | 52 | 46 | 0.790 |
| EXTREMO (Nº, %) | 22 | 19.5 | 16 | 14.2 | 0.374 |
| Peso(X, DS) | 1546 | 385.2 | 1380 | 340 | 0.001 |
| BAJO PESO (Nº, %) | 67 | 59.3 | 49 | 43.4 | 0.023 |
| MUY BAJO PESO (Nº, %) | 35 | 31 | 49 | 43.4 | 0.073 |
| EXTREMADAMENTE BAJO PESO (Nº, %) | 11 | 9.7 | 15 | 13.3 | 0.532 |

En el grupo de intervención se observa que de los 113 prematuros que recibieron probióticos, 12 presentaron enterocolitis necrotizante durante el año 2012 en relación con el grupo de comparación que fueron 25 durante el año 2011; (RR 0,48; IC 95%, valor p <0,05 (0,019). Los probióticos reducen el riesgo de padecer enterocolitis necrotizante en un 52%, siendo necesario tratar 8,7 neonatos prematuros para prevenir el desarrollo de esta enfermedad en uno de ellos como se puede observar en la tabla 2.

Tabla 2
Enterocolitis Necrotizante en prematuros que recibieron probióticos y que no recibieron probióticos en el servicio de neonatología del Hospital Vicente Corral Moscoso. Cuenca 2012.

| Grupo de Comparación N° 113 | | | | | | |
|-----------------------------|----|-----|------|-------|------|-----|
| CON PROBIÓTICOS | 12 | 101 | 0.48 | 0.019 | 0.52 | 8.7 |
| SIN PROBIÓTICOS | 25 | 88 | | | | |
| TOTAL | 37 | 189 | | | | |

El mayor número de neonatos que presentaron protección con la administración de probióticos durante el año 2012 fueron los de género masculino con un 92,5% de casos sin ECN y se evidenció que en el año 2011 hubo un mayor porcentaje de ECN en los pacientes de género femenino (25%) en relación con el masculino (20%).

Observamos una mayor frecuencia de ECN en prematuros moderados (N°12) y extremos (N°8) durante el año 2011; y los que presentaron menor riesgo de enterocolitis necrotizante con la administración de probióticos según su edad gestacional fueron los prematuros moderados (RR 0,35; valor p 0,04).

Los pacientes que presentaron mayor porcentaje (45,5%) de ECN sin la administración de probióticos fueron los de peso extremadamente bajo (<1000gr).

La administración de probióticos redujo el riesgo de padecer enterocolitis necrotizante en todos los grupos según su peso (RR<1), siendo estadísticamente significativo en los neonatos de muy bajo peso (valor p <0,05).

DISCUSIÓN

En esta investigación se observó un porcentaje de ECN del 10,6% en prematuros que recibieron probióticos multiespecie VSL#3; Forero en Colombia en el año 2008 encontró un 5,3% de casos de ECN con el uso de probióticos(8). Esta diferencia se explica porque la muestra de nuestro estudio es mayor que la muestra de Forero, y en este último se incluyeron neonatos menores de 1500gr, mientras que el nuestro captó todos los menores de 2500gr.

Nuestro trabajo observó un RR de 0,48 (IC 95%, valor p 0,019) con la administración del probiótico VSL #3; un valor significativo se encontró en un metanálisis realizado por Alfaleh D. y Bassler K. en el 2010, donde el riesgo de padecer ECN con la administración de probióticos fue de 0,32 con IC 95%(10).

En nuestro estudio fue necesario tratar ocho prematuros para prevenir un caso de ECN, mientras que en el trabajo ya comentado de Alfaleh D y Bassler K se requiere tratar 25 prematuros para prevenir un caso de ECN. Esta diferencia se debe

a que la edad media observada en el metaanálisis fue de 30,2 semanas de gestación, correspondiendo a prematuros extremos que presentan mayor riesgo para desarrollar ECN. Forero en su trabajo necesitó tratar cuatro prematuros para prevenir un caso, presentando el grupo de intervención una muestra menor a la nuestra.

En relación con ECN y peso nosotros encontramos una reducción significativa en los neonatos de muy bajo peso con una media de 1380gr, observándose un porcentaje del 6% de ECN con la administración de probióticos y del 31,4% sin la administración de los mismos. Forero en Colombia incluye solo prematuros menores de 1500gr, observándose una media de 1020gr, presentando un 5,3% de ECN con la administración de probióticos frente a un 35%. Alfaleh D. Bassler K presentaron también una reducción significativa en los grupos de muy bajo peso.

Como podemos observar en los tres estudios, el uso de probióticos demuestra su eficacia en este grupo poblacional, que es el que ingresa con más frecuencia a las unidades de neonatología y son los más vulnerables de padecer ECN.

Tanto en trabajos anteriores como en este estudio, se demostró una reducción significativamente estadística de ECN en los neonatos con un peso inferior de 1000gr, aunque se observó un RR de 0,44 y una disminución de la frecuencia de esta enfermedad. Esta falta de significancia estadística se debe a la limitada sobrevivencia que presenta este grupo poblacional, ingresando en menor número y permaneciendo hospitalizados por corto tiempo en las unidades de neonatología.

En cuanto al género en nuestro trabajo encontramos un porcentaje de ECN del 7,5% con la administración de probióticos en varones frente a un 13,3% de casos que se observaron en las mujeres. Estas variables no pudieron ser comparadas con otros estudios ya que no evaluaron dichas características.

La administración del probiótico disminuyó la frecuencia de ECN en los prematuros mayores de 15 días de vida con un porcentaje de 16,7% en aquellos que recibieron probióticos frente a un 40% en los que no recibieron. Esta variable no fue analizada en otros estudios por lo que tampoco pudo ser comparada.

Esto explica la importancia de administrar los probióticos durante los primeros días de vida en los que los prematuros están sujetos a cambios de adaptación, inician alimentación enteral y están sometidos a múltiples factores de riesgo.

CONCLUSIONES

La administración del probiótico multiespecie VSL#3 de 1g., al día durante 14 días en neonatos pretérminos del servicio de neonatología del Hospital Vicente Corral Moscoso disminuye la frecuencia de ECN, reduciendo el riesgo de padecerla en un 52%, siendo necesario tratar con este probiótico un número de ocho prematuros para prevenir un caso de esta patología; sin encontrar efectos colaterales.

Los grupos que mayor beneficio obtuvieron en la reducción de la frecuencia de ECN fueron los prematuros moderados, de muy bajo peso y de género masculino.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fernández I., De la Cueva Terán I. Enterocolitis Necrotizante Neonatal. Bol. Pediat.; 2006; N°46 (supl. 1) pag:172-178
2. Caplan MS. Probiotic and prebiotic supplementation for the prevention of neonatal necrotizing enterocolitis. Journal Perinatology. 2009. Disponible en: www.nature.com.jp
3. Departamento de estadística del Hospital Vicente Corral Moscoso, 2008-2010.
4. Gomella TL. Neonatología. Sexta Edición. México; Editorial Mc Graw Hill; 2011, pág. 512- 515.
5. Mena V, Riverón R, Pérez J, Fernández B. Factores de riesgo asociados a la mortalidad por enterocolitis necrotizante. Revista Cubana. 1998. Vol. 70. Pág. 100-104.
6. Cuenca E, Martínez V, Mauri V, Frasca V, Berghoff R, et al. Enterocolitis Necrotizante: Factores de Riesgo y morbimortalidad. Rev. Cirugía Infantil. 2011. Pág. 97-102.
7. Paúl A, Mackley A, Novitsky A, Zhao Y, Brooks A, Locke R. Enterocolitis Necrotizante y transfusión de glóbulos rojos en prematuros. Pediatrics 2011. Pág. 127; 635-64.
8. Gómez FJ. Papel de los Probióticos. Primera Edición. Colombia; Editorial Distribuna; 2010, pág. 242-248, 271-302.
9. Yee W, Singh A, W Shah, Aziz K, et al. Incidencia y presentación de enterocolitis necrotizante en prematuros. Pediatrics 2012; 129; 298. Disponible en: www.intramed.com
10. Alfaleh K, Bassler D. Probióticos para la prevención de enterocolitis necrotizante en neonatos prematuras. Biblioteca Cochrane Plus 2008 Número 2. Disponible en: www.bibliotecacochrane.com