

Prevención de la enterocolitis necrosante: ¿qué funciona y hasta qué punto es seguro?

La enterocolitis necrosante (ECN) es una causa importante de morbilidad y mortalidad en los recién nacidos prematuros. Afecta del 4 al 13% de los recién nacidos de muy bajo peso al nacimiento (MBPN)¹. La incidencia varía entre las instituciones y en cada una con el tiempo, y aparecen a veces en brotes que sugieren el contagio entre los pacientes. La incidencia de ECN varía de forma inversa a la duración del embarazo y es más frecuente en los recién nacidos de menor edad gestacional. Los primeros informes de casos identificados como ECN se publicaron en los años sesenta² del pasado siglo, aunque mucho antes, en el siglo XIX, ya se habían publicado casos evidentes³. No se ha identificado una sola causa, lo que indica que la ECN proviene de diversos acontecimientos desencadenantes en determinadas situaciones predisponentes, con una vía final común. Según la principal teoría, la ECN necesita la coexistencia de 3 elementos: aporte inadecuado de oxígeno al intestino; bacterias patógenas posiblemente invasoras, y sustrato en forma de alimentación enteral⁴. Los primeros modelos animales de ECN concuerdan con esta teoría⁵. El pensamiento más reciente añade el posible papel de la vasoconstricción en respuesta a estímulos inflamatorios o de otro tipo⁶.

Pese a nuestro limitado conocimiento de la patogenia de la ECN, se han ensayado varias estrategias para intentar prevenir la ECN en los recién nacidos de alto riesgo (tabla 1). Entre ellas se encuentra la administración enteral de probióticos, que se definen como microorganismos vivos que sobreviven en el tracto gastrointestinal y ejercen efectos beneficiosos en el huésped⁷. Se ha defendido el papel de los probióticos en la prevención o el tratamiento de una serie de alteraciones, como la infección por rotavirus, la diarrea asociada con antibióticos y la diarrea del viajero. En este número de PEDIATRICS, Lin et al presentan un ensayo clínico aleatorizado en el que la administración profiláctica de probióticos a recién nacidos de MBPN redujo la incidencia de ECN desde el 5,3 al 1,1%, con una reducción relativa del riesgo del 79%⁸. El grupo probiótico recibió un preparado comercial (Infloran®, Berna Biotech Ltd, Berna, Suiza) que contiene *Lactobacillus acidophilus* y *Bifidobacterium infantis*. La reducción absoluta del riesgo fue del 4,2%, lo que significa que sería necesario administrar probióticos a 24 recién nacidos para prevenir un caso de ECN⁹.

TABLA 1. Estrategias propuestas para la prevención de la enterocolitis necrosante

Estrategia	Reducción absoluta del riesgo	Número de tratamientos necesarios
Antibióticos enterales ¹³⁻¹⁸	0,089 ^a	11
Administración juiciosa de líquidos ¹⁹	0,084 ^a	12
Alimentación con leche materna ^{20,21}	0,069 ^b	15
Inmunoglobulinas enterales (IgG e IgA) ^{22,25}	0,066 ^a	15
Probióticos enterales ^{9,12}	0,025 ^b	40
Corticoides prenatales ²⁶	0,019 ^a	54
Alimentación tardía o lenta ^{27,28}	No eficaz ^a	
Inmunoglobulina enteral (sólo IgG) ²³⁻²⁵	No eficaz ^a	

^aReducción absoluta del riesgo o falta de eficacia según las pertinentes revisiones Cochrane^{18,19,25-28}.

^bReducción absoluta del riesgo calculada a partir de datos agrupados de 2 estudios.

Los probióticos ya habían demostrado reducir la ECN en un modelo de rata¹⁰, un estudio en recién nacidos con controles históricos¹¹ y un ensayo clínico aleatorizado anterior sobre recién nacidos de MBPN que utilizó *Lactobacillus* GG¹². Dani et al¹² observaron que los recién nacidos que recibieron probióticos tenían menos probabilidades de desarrollar ECN, el 1,4 frente al 2,8%, con una reducción del riesgo relativo del 50%, aunque estadísticamente no significativa. El empleo de un agente probiótico en vez de 2 puede explicar, al menos en parte, el menor efecto del tratamiento en este estudio, comparado con el de Lin et al⁸. Al combinar los resultados de los 2 ensayos aleatorizados, el de Lin et al y el de Dani et al, la reducción relativa del riesgo con la administración de probióticos es del 67%; el riesgo absoluto disminuye en un 2,5% (del 3,8 al 1,3%), por lo que el número de tratamientos necesarios es de 40 (tabla 1).

Otras estrategias que han demostrado reducir el riesgo de ECN son los antibióticos enterales¹³⁻¹⁸, la administración juiciosa de líquidos parenterales¹⁹, la alimentación con leche materna^{20,21}, la administración enteral conjunta de inmunoglobulinas G y A²², pero no de IgG aislada²³⁻²⁵, y los corticoides prenatales²⁶ (tabla 1). No se ha demostrado que la alimentación tardía o lenta reduzca la incidencia de ECN^{27,28}. En la evaluación de cada una de estas estrategias es necesario atender al número de tratamientos necesarios como medida del tamaño del efecto del tratamiento, pero también a los riesgos y a la magnitud de los posibles efectos dañinos, es decir, el número de tratamientos necesarios para dañar. Aunque los ries-

gos de los antibióticos enterales no se han cuantificado, esta estrategia nunca se ha adoptado universalmente, pese a su eficacia, por el temor a la aparición de bacterias resistentes y a la absorción intestinal de antibióticos¹⁸. La alimentación con leche materna, la evitación de un exceso de líquidos y el empleo de corticoides prenatales son la práctica generalizada. El empleo combinado de IgG e IgA enteral sólo se ha examinado en un ensayo controlado con placebo. La repetición de este resultado y la consecución de más datos sobre su seguridad ayudarían a aclarar el papel de esta estrategia en la prevención de la ECN. Los estudios con IgG aislada no han demostrado protección frente a la ECN.

La administración enteral de probióticos es una estrategia atractiva en la prevención de la ECN. La colonización del intestino por *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* se considera favorecida por la alimentación con leche materna²⁹, que también disminuye el riesgo de ECN en los recién nacidos prematuros^{20,21}. Esto indica que la promoción de la colonización probiótica puede ser uno de los mecanismos por los que la leche materna protege frente a la ECN. Los leucocitos, las inmunoglobulinas y los factores de crecimiento de la leche son otros componentes que se ha señalado que contribuyen al efecto protector de la leche materna. Los 3 estudios clínicos de la administración de probióticos a recién nacidos no han informado de efectos adversos, en especial no hubo casos de infección patógena causada por un organismo probiótico^{8,11,12}. La infección sanguínea por *Lactobacillus* o *Bifidobacterium* es rara³⁰.

El intestino humano es un ambiente agradable para las bacterias y otros microorganismos, la mayoría de los cuales viven en él de forma pacífica durante toda la vida del huésped. La flora microbiana se ve modificada por lo que comemos y por determinadas medicaciones que tomamos: los probióticos y los antibióticos. Algunos de nuestros alimentos más sanos y de mejor sabor se producen con ayuda de bacterias o levaduras, como el yogur, el queso y el vino. El estudio de Lin et al⁸ indica que podemos ayudar a nuestros pacientes prematuros mediante la manipulación de su flora intestinal con la administración enteral de probióticos. Esta prometedora intervención merece una detenida exploración de su seguridad y eficacia mediante ensayos clínicos de mayor tamaño, de forma que podamos definir mejor los beneficios y los riesgos de los probióticos en los recién nacidos prematuros.

EDWARD F. BELL, MD

Department of Pediatrics. University of Iowa Carver College of Medicine. Iowa City, IA.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lemons JA, Bauer CR, Oh W, et al. Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, January 1995 through December 1996. *Pediatrics*. 2001;107(1). URL: <http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/107/1/el> (8 pages).
2. Berdon WE, Grossman H, Baker DH, Mizrahi A, Barlow O, Blanc WA. Necrotizing enterocolitis in the premature infant. *Radiology*. 1964;83:879-87.
3. Santulli TV, Schullinger JN, Heird WC, Gongaware RD, Wigger J, Barlow B, et al. Acute necrotizing enterocolitis in infancy: a review of 64 cases. *Pediatrics*. 1975;55:376-87.
4. Koloske AM. Pathogenesis and prevention of necrotizing enterocolitis: a hypothesis based on personal observation and a review of the literature. *Pediatrics*. 1984;74:1086-92.
5. 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;9:587-94.
6. Reber KM, Nankervis CA, Nowicki PT. Newborn intestinal circulation. Physiology and pathophysiology. *Clin Perinatol*. 2002;29:23-39.
7. de Roos NM, Katan MB. Effects of probiotic bacteria on diarrhea, lipid metabolism, and carcinogenesis: a review of papers published between 1988 and 1998. *Am J Clin Nutr*. 2000;71:405-11.
8. 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*. 2004;114:0000-00.
9. Sackett DL, Straus SE, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB. Evidence Based Medicine: How to Practice and Teach EBM. 2nd Ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2000.
10. Caplan MS, Miller-Catchpole R, Kaup S, et al. Bifidobacterial supplementation reduces the incidence of necrotizing enterocolitis in a neonatal rat model. *Gastroenterology*. 1999;117:577-83.
11. Hoyos AB. Reduced incidence of necrotizing enterocolitis associated with enteral administration of *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium infantis* to neonates in an intensive care unit. *Int J Infect Dis*. 1999;3:197-202.
12. Dani C, Biadaioli R, Bertini G, Martelli E, Rubaltelli FF. Probiotics feeding in prevention of urinary tract infection, bacterial sepsis and necrotizing enterocolitis in preterm infants. A prospective double-blind study. *Biol Neonate*. 2002;82:103-8.
13. Egan EA, Mantilla G, Nelson RM, Eitzman DV. A prospective controlled trial of oral kanamycin in the prevention of neonatal necrotizing enterocolitis. *J Pediatr*. 1976;89:467-70.
14. Boyle R, Nelson JS, Stonestreet BS, Peter G, Oh W. Alterations in stool flora resulting from oral kanamycin prophylaxis of necrotizing enterocolitis. *J Pediatr*. 1978;93:857-61.
15. Rowley MP, Dahlenburg GW. Gentamicin in prophylaxis of neonatal necrotizing enterocolitis. *Lancet*. 1978;ii:532.
16. Grylack LJ, Scanlon JW. Oral gentamicin therapy in the prevention of neonatal necrotizing enterocolitis. *Am J Dis Child*. 1978;132:1192-1194.
17. Siu YK, Ng PC, Fung SCK, et al. Double blind, randomized, placebo controlled study of oral vancomycin in prevention of necrotizing enterocolitis in preterm, very low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1998;79:F105-9.
18. Bury RG, Tudehope D. Enteral antibiotics for preventing necrotizing enterocolitis in low birthweight or preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2004;(3).
19. Bell EF, Acarregui MJ. Restricted versus liberal water intake for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2004;(3).
20. Lucas A, Cole TJ. Breast milk and neonatal necrotizing enterocolitis. *Lancet*. 1990;336:1519-23.
21. Schanler RM, Shulman RJ, Lau C. Feeding strategies for premature infants: beneficial outcomes of feeding fortified human milk versus preterm formula. *Pediatrics*. 1999;103:1150-7.
22. Eibl MM, Wolf HM, Fürnkranz H, Rosenkranz A. Prevention of necrotizing enterocolitis in low-birth-weight infants by IgA-IgG feeding. *N Engl J Med*. 1988;319:1-7.

23. Rubaltelli FF, Benini F, Sala M. Prevention of necrotizing enterocolitis in neonates at risk by oral administration of monomeric IgG. *Dev Pharmacol Ther.* 1991;17:138-43.
24. Lawrence G, Tudehope D, Baumann K, et al. Enteral human IgG for prevention of necrotising enterocolitis. *Lancet.* 2001;357:2090-4.
25. Foster J, Cole M. Oral immunoglobulin for preventing necrotizing enterocolitis in preterm and low birth-weight neonates. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2004;(3).
26. Crowley P. Prophylactic corticosteroids for preterm birth. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2004;(3).
27. Kennedy KA, Tyson JE, Chamnanvanikij S. Early versus delayed initiation of progressive enteral feedings for parenterally fed low birth weight or preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2004;(3).
28. Kennedy KA, Tyson JE, Chamnanvanikij S. Rapid versus slow rate of advancement of feedings for promoting growth and preventing necrotizing enterocolitis in parenterally fed low-birth-weight infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2004;(3).
29. Orrhage K, Nord CE. Factors controlling the bacterial colonization of the intestine in breastfed infants. *Acta Paediatr Suppl.* 1999;430:47-57.
30. Thompson C, McCarter YS, Krause PJ, Herson VC. *Lactobacillus acidophilus* sepsis in a neonate. *J Perinatol.* 2001; 21:258-60.