

Prevención de la enterocolitis necrosante con probióticos

La enterocolitis necrosante (ECN) es una grave enfermedad gastrointestinal que se observa predominantemente en los niños de muy bajo peso al nacimiento (MBPN) durante su hospitalización en una unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN). La ECN es una compleja enfermedad, probablemente multifactorial, relacionada con la inmadurez de la función intestinal, así como con unas respuestas inmunitarias sistémicas y mucosas inmaduras, con la alimentación enteral y con influencias microbianas, como una producción anormal de gas de origen bacteriano que da lugar al hallazgo radiográfico patognomónico de la neumatosis intestinal^{1,2}.

En la actualidad se desconoce la contribución precisa de cada uno de estos factores. Sin este conocimiento, las medidas preventivas han sido teóricas y de variable eficacia. En este número de PEDIATRICS, Lin et al demuestran que la administración profiláctica de una mezcla probiótica de *Lactobacillus acidophilus* y *Bifidobacterium infantis* en niños de MBPN reduce la incidencia de todos los casos de ECN, así como la del grave estadio III de la enfermedad³.

Un motivo importante para el uso de probióticos en los recién nacidos con riesgo de ECN es la observación de que los recién nacidos con MBPN tienen una colonización fecal anómala en comparación con los recién nacidos a término^{1,4-6}. Los niños con MBPN presentan a menudo una escasa colonización (oligocolonización) de las especies bacterianas entéricas normales y un comienzo tardío de dicha colonización, con respecto a los recién nacidos a término. El ambiente aseptico de la UCIN, que paradójicamente contiene muchos gérmenes entéricos resistentes, puede predisponer a los recién nacidos de MBPN al desarrollo de una flora fecal anómala. Además, la mayoría de estos niños reciben profilácticamente antibióticos de amplio espectro por vía parenteral, lo que contribuye a una colonización tardía y anómala por bacterias y hongos con resistencia a los antimicrobianos. Además, muchos recién nacidos de MBPN no reciben alimentos enterales inmediatamente después del nacimiento, y cuando se les alimenta por dicha vía pueden recibir una leche artificial en vez de leche de mujer. La leche de mujer ayuda al establecimiento de una flora fecal normal en los recién nacidos a término, y probablemente también en los recién nacidos de MBPN⁴.

El establecimiento de una flora bacteriana intestinal normal tiene importantes consecuencias para la salud o la enfermedad. En animales, los primeros colonizadores bacterianos "dejan su huella" y se convierten en la flora intestinal intrínseca dominante del huésped⁷. Una flora normal puede resistir la colonización por parte de bacterias muy patógenas⁸. Los probióticos pueden servir de

ayuda para establecer una flora normal no patógena, al evitar la ligazón de las bacterias patógenas al enterocito, así como por la producción local de sustancias antimicrobianas y por la alteración del pH de la luz intestinal, al producir ácidos grasos volátiles de cadena corta, potencialmente microbicidas, que pueden inhibir la proliferación de microorganismos patógenos^{4,9-11}. Además, una flora normal puede incrementar la producción de IgA mucosa y estimular la producción local de citocinas antiinflamatorias¹². La flora comensal intestinal interacciona también con los receptores intestinales de tipo peaje (*toll-like receptors* [TLR]), que forman parte de un sistema inmunitario innato que activa la señalización de los TLR, lo que ayuda a regular el microambiente local¹³. Dada la asociación entre el desarrollo de una "monoflora" y la ECN inminente¹⁴⁻¹⁶, la administración de probióticos puede ser un medio para proteger a los recién nacidos de MBPN mediante el refuerzo artificial de la diversidad de la flora, o al evitar la colonización por patógenos potenciales.

La experiencia previa en recién nacidos de MBPN tratados con diferentes preparados probióticos ha sugerido a veces una acción beneficiosa, con inocuidad universalmente demostrada. Kitajima et al administraron *Bifidobacterium breve* a más de 150 recién nacidos de MBPN y demostraron unas elevadas tasas de colonización, ausencia de efectos adversos atribuibles al microorganismo y un mayor aumento de peso. No se informó del efecto sobre la aparición o gravedad de la ECN¹⁷. En un ensayo doble ciego, Dani et al distribuyeron aleatoriamente a 585 recién nacidos de MBPN en 12 UCIN en Italia para recibir *Lactobacillus GG* una vez al día hasta el alta. No hubo efectos estadísticamente significativos en cuanto a los principales parámetros evolutivos valorados: infección del tracto urinario, sepsis o ECN¹⁸.

En la totalidad de los ensayos más recientes sobre los probióticos no se han descrito efectos adversos. Sin embargo, hay que ser precavidos a la hora de introducir cualquier nuevo agente potencialmente infeccioso como tratamiento en los recién nacidos de MBPN, inmunológicamente inmaduros. La administración de *Bacillus* sp. y *Saccharomyces*, utilizados como probióticos, se relacionó con procesos invasivos en poblaciones elegidas como objetivo^{12,19}. Ha habido múltiples informes sobre *Lactobacillus* spp. que han causado infecciones graves en adultos, niños y lactantes que no recibían probióticos¹⁶⁻¹⁹, que consistieron en bacteriemia, sepsis, meningitis y endocarditis. Aunque es posible que hayan intervenido factores de riesgo predisponentes (catéteres venosos centrales, cardiopatías congénitas), algunos de estos pacientes eran huéspedes normales. En contraste con estas ob-

servaciones clínicas, los estudios poblacionales indican que las tasas de enfermedad invasiva por lactobacilos son extremadamente bajas²⁴. También puede argumentarse que, por lo que respecta a las bacteriemias originadas a partir de la flora endógena, como las que ocurren en la ECN, las infecciones por lactobacilos son preferibles a los patógenos potenciales, como *Klebsiella*, *Enterobacter* o levaduras. Una cuestión más importante sobre la inocuidad es la derivada de la observación de que los primeros colonizadores bacterianos "dejan su huella" sobre el huésped y resulta difícil reemplazarlos una vez establecidos²⁵. La manipulación puede persistir durante décadas. Aunque los estudios sobre los probióticos en el recién nacido han de enfrentarse con las consecuencias a largo plazo de la colonización iatrogénica, los pragmáticos pueden argumentar de nuevo que los lactobacilos son los colonizadores preferibles frente a muchos patógenos endémicos en la UCIN.

La experiencia del grupo del China Medical Children's Hospital de Taichung, Taiwán, es muy estimulante³. Los autores advierten de que el uso de probióticos en el recién nacido debe conocerse mejor y confirmarse sus resultados antes de que se generalice su empleo. Entre las limitaciones de los estudios publicados en el recién nacido se encuentran las diferencias de beneficios entre las distintas cepas, así como la ausencia de definición de la dosis eficaz o de la duración del tratamiento²⁶⁻²⁸. Existe incertidumbre acerca de la necesidad de emplear múltiples cepas de probióticos para la resistencia a la colonización. La flora cólica y vaginal sana más estable incluye 2 especies de lactobacilos^{29,30}. El estudio actual se habría beneficiado si hubieran "prendido" microbiológicamente los 2 microorganismos probióticos. Teniendo en cuenta que Lin et al llevaron a cabo su estudio en una institución con una tasa basal relativamente alta de ECN, sobre todo en las primeras 2 semanas de vida (se excluyó la primera semana en el diseño del estudio), queda por determinar si el beneficio puede extrapolarse a los centros con tasas más bajas de ECN o con ECN de comienzo más subagudo. Dado que la ECN se agrupa en el espacio y en el tiempo, está indicado realizar ensayos de distribución aleatoria en diferentes instituciones^{1,2}.

La capacidad para manipular la flora microbiana entérica en los recién nacidos de MBPN hacia un microambiente normal no patógeno constituye uno de los temas fundamentales en la patogenia de la ECN (producción anormal de gas intestinal bacteriano y translocación bacteriana)^{1,2,4}. El estudio actual tiene evidentemente una gran importancia y debe repetirse con un mayor tamaño de la muestra y métodos científicos avanzados para identificar el mecanismo protector que interviene. Éste es un ejemplo ideal de protocolo valioso que la red neonatal del National Institute of Child Health and Human Development podría adoptar.

ROBERT M. KLEIGMAN, MD^a, Y RODNEY E. WILLOUGHBY, MD^b

^aProfessor & Chair, Department of Pediatrics, Medical College of Wisconsin, Executive Vice President, Children's Research Institute, Pediatrician in Chief, Pamela and Leslie Muma Chair in Pediatrics, Children's Hospital of Wisconsin.

^bAssociate Professor, Department of Pediatrics, Section on Infectious Diseases, Medical College of Wisconsin.

BIBLIOGRAFÍA

- Kliegman RM, Walsh MC. Neonatal necrotizing enterocolitis: pathogenesis, classification and spectrum of illness. *Curr Prob Pediatr*. 1987;17:213-88.
- Kliegman RM. Neonatal necrotizing enterocolitis: implications for an infectious disease. *Pediatr Clin North Am*. 1979;26:327-44.
- Lin HC, Su BH, Chen AC, et al. Oral probiotic reduces the incidence and severity of necrotizing enterocolitis in preterm very low birth weight infants. *Pediatrics*, In Press.
- Hoy CM. The role of infection in necrotizing enterocolitis. *Rev Med Microbiol*. 2001;12:121-9.
- Goldmann DA, Leclair J, Macone A. Bacterial colonization of neonates admitted to an intensive care environment. *J Pediatr*. 1978;93:288-93.
- Gewolb IH, Schwalbe RS, Taciak VL, et al. Stool microflora in extremely low birthweight infants. *Arch Dis Child*. 1999;80:F167-F173.
- Bailey JS, Stern NJ, Cox NA. Commercial field trial evaluation of Mucosal Starter Culture to reduce *Salmonella* incidence in processed broiler carcasses. *J Food Prot*. 2000; 63:867-70.
- Craven SE, Stern NJ, Cox NA, Bailey JS, Berrang M. Cecal carriage of *Clostridium perfringens* in broiler chickens given Mucosal Starter Culture. *Avian Dis*. 1999;43:484-90.
- Que JU, Caset SW, Hentges DJ. Factors responsible for increased susceptibility of mice to intestinal colonization after treatment with streptomycin. *Infect Immun*. 1986;53: 116-23.
- Bohnhoff M, Miller CP, Martin WR. Resistance of the mouses' intestinal tract to experimental salmonella infection. *J Exper Med*. 1964;120:805-16.
- Millar M, Wilkes M, Costeloe K. Probiotics for preterm infants? *Arch Dis Child*. 2003;88:F354-8.
- Bassetti S, Frei R, Zimmerli W. Fungemia with *Saccharomyces cerevisiae* after treatment with *Saccharomyces boulardii*. *Am J Med*. 1998;105:71-2.
- Rakoff-Nahoum S, Paglino J, Eslami-Varzaneh E, et al. Recognition of commensal microflora by toll-like receptors is required for intestinal homeostasis. *Cell*. 2004;118:229-41.
- Bell MJ, Rudinsky M, Brotherton T, Schroeder K, Boxerman SB. Gastrointestinal microecology in the critically ill neonate. *J Pediatr Surg*. 1984;19:745-51.
- Hoy C, Millar MR, MacKay P, Godwin PGR, Langdale V, Levene MI. Quantitative changes in faecal microflora preceding necrotizing enterocolitis in premature neonates. *Arch Dis Child*. 1990;65:1057-9.
- Powell J, Bureau MA, Pare C, Gaildry M-L, Cabana D, Patriquin H. Necrotising enterocolitis: epidemic following an outbreak of *Enterobacter cloacae* type 33305573 in a neonatal intensive care unit. *Am J Dis Child*. 1980;134:1152-4.
- Kitajima H, Sumida Y, Tanaka R, et al. Early administration of *Bifidobacterium breve* to preterm infants: randomized controlled trial. *Arch Dis Child*. 1997;76:F101-7.
- Dani C, Biadaioli R, Bertini G, et al. Probiotics feeding in prevention of urinary tract infection, bacterial sepsis and necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Biol Neonate*. 2002;82:103-8.
- Richard V, Van der AP, Shoeck R, Daneau D, Meunier F. Nosocomial bacteremia caused by *Bacillus* species. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1988;7:783-5.
- Saxelin M, Chuang NH, Chassy B, et al. Lactobacilli and bacteremia in Southern Finland, 1989-1992. *Clin Infect Dis*. 1996;22:564-5.
- Sussman JI, Baron EJ, Goldberg SM, et al. Clinical manifestations and therapy of lactobacillus endocarditis: report of a case and review of the literature. *Rev Infect Dis*. 1986; 8:771-6.
- Broughton RA, Gruber WC, Haffar AAM, et al. Neonatal meningitis due to *Lactobacillus*. *Pediatr Infect Dis*. 1983; 2:382-4.
- Thompson C, McCarter YS, Krause PJ, Herson VC. *Lactobacillus acidophilus* sepsis in a neonate. *J Perinatol*. 2001; 21:258-60.

Kliegman RM. Prevención de la enterocolitis necrosante con probióticos

24. Saxelin M, Chuang NH, Chassy B, et al. Lactobacilli and bacteremia in southern Finland, 1989-1992. *Clin Infect Dis.* 1996;22:564-6.
25. Gronlund MM, Lehtonen OP, Kero P, Saxelin M, Salminen S. *Lactobacillus GG* supplementation does not reduce faecal colonization of *Klebsiella oxytoca* in preterm infants. *Acta Paediatr.* 1997;86:785-6.
26. Hamilton-Miller JM, Gibson GR. Efficacy studies of probiotics: a call for guidelines. *Br J Nutr.* 1999;82:73-5.
27. Millar MR, Bacon C, Smith SL, Walker V, Hall MA. Enteral feeding of premature infants with *Lactobacillus GG*. *Arch Dis Child.* 1993;69:483-7.
28. Reuman PD, Duckworth DH, Smith KL, Kagan R, Buccia-relli RL, Ayoub EM. Lack of effect of *Lactobacillus* on gastrointestinal bacterial colonization in premature infants. *Pediatr Infect Dis.* 1986;5:663-8.
29. Tannock GW, Munro K, Harmsen HJ, Welling GW, Smart J, Gopal PK. Analysis of the fecal microflora of human subjects consuming a probiotic product containing *Lactobacillus rhamnosus* DR20. *Appl Environ Microbiol.* 2000;66: 2578-88.
30. Verhelst R, Verstraelen H, Claeys G, et al. Cloning of 16S rRNA genes amplified from normal and disturbed vaginal microflora suggests a strong association between *Atopobium vaginace*, *Gardnerella vaginalis* and bacterial vaginosis. *BMC Microbiol.* 2004;4:16.