



Original / *Pediatría*

## Nueva guía de práctica clínica sobre nutrición enteral del recién nacido de muy bajo peso al nacimiento; segunda parte

María Gracia Espinosa Fernández<sup>1</sup>, Tomás Sánchez-Tamayo<sup>1,2</sup>, María C. Moreno Algarra<sup>1</sup>, Verónica Fernández Romero<sup>1</sup>, José Vallejo Triano<sup>1</sup>, Elías Tapia Moreno<sup>1</sup> y Enrique Salguero García<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Regional Universitario de Málaga. "Grupo multidisciplinar de investigación pediátrica". Unidad de Gestión Clínica de Neonatología. Málaga. España. <sup>2</sup>Universidad de Málaga, Facultad de Medicina. Campus de Teatinos. Málaga. España.

### Resumen

**Introducción:** La nutrición de recién nacidos con peso muy bajo peso al nacer (MBPN) busca fomentar un crecimiento similar al que tiene lugar en el útero. Sin embargo, en la práctica, esto resulta difícil de conseguir y es frecuente encontrar una restricción del crecimiento extrauterino. La tendencia actual es evitar esta restricción por medio de una nutrición temprana parenteral y enteral. No obstante, la falta de certeza sobre muchas de las prácticas relacionadas con la nutrición ha dado lugar a una gran variación en los métodos.

En 2009 y 2011 en nuestro hospital se dio un aumento inesperado de enterocolitis necrosante. Para comprobar la posible implicación de nuestra política de nutrición, pusimos en marcha una revisión sistemática y redactamos unas directrices para la práctica clínica (DPC) sobre la alimentación enteral en recién nacidos con MBPN. Las nuevas consideraciones sobre la duración de la fortificación y el uso de probióticos han dado lugar a una actualización de estas DPC.

**Métodos:** Se definió un total de 21 preguntas clínicas sobre el tipo de leche, edad de inicio, modo de administración, porcentaje y volumen de los incrementos, fortificación, uso de probióticos y protocolo. Tras realizar una investigación sistemática de la evidencia disponible, la información fue contrastada y resumida para redactar las recomendaciones. La calidad de la evidencia disponible y la fuerza de las recomendaciones quedaron determinadas conforme a la escala SIGN.

**Comentario:** Estas DPC pretenden ayudar a los médicos en su toma de decisiones. La aplicación protocolizada de mediciones bien probadas reduce la variación en la práctica clínica y mejora los resultados.

(Nutr Hosp. 2014;30:329-337)

DOI:10.3305/nh.2014.30.2.7590

Palabras clave: Recién nacido con bajo peso al nacer. Premadurez. Enterocolitis necrosante. Probióticos. Directrices para la práctica clínica. Medicina basada en la evidencia. Nutrición.

**Correspondencia:** María Gracia Espinosa Fernández.  
UGC de Neonatología 3ª planta.  
Hospital Materno Infantil Carlos Haya.  
Avenida Arroyo de los Ángeles, s/n.  
Málaga. España.  
E-mail: mgespinosaf@gmail.com

Recibido: 9-V-2014.

Aceptado: 9-VI-2014.

### NEW CLINICAL PRACTICE GUIDELINE ON ENTERAL FEEDING IN VERY LOW BIRTH WEIGHT INFANTS; SECOND PART

#### Abstract

**Introduction:** The nutrition of very low birth weight (VLBW) infants is aimed at promoting a similar growth to that occurring in the uterus. However, in practice this is difficult to achieve and extrauterine growth restriction is frequent. The current tendency is to avoid this restriction by means of early parenteral and enteral nutrition. Nonetheless, uncertainty about many of the practices related with nutrition has resulted in a great variation in the way it is undertaken.

In 2009 and 2011 in our hospital there was an unexpected increase in necrotizing enterocolitis. To check to see whether our nutrition policy was involved, we undertook a systematic review and drew up clinical practice guidelines (CPG) about enteral feeding in VLBW infants. New considerations about the duration of the fortification and the use of probiotics have led to an update of these CPG.

**Methods:** A total of 21 clinical questions were designed dealing with the type of milk, starting age, mode of administration, rate and volume of the increments, fortification, use of probiotics and protocol. After conducting a systematic search of the available evidence, the information was contrasted and summarized in order to draw up the recommendations. The quality of the evidence and the strength of the recommendations were determined from the SIGN scale.

**Comment:** These CPG aim to help physicians in their decision making. The protocolized application of well-proven measurements reduces the variation in clinical practice and improves results.

(Nutr Hosp. 2014;30:329-337)

DOI:10.3305/nh.2014.30.2.7590

Key words: Low birth weight infant. Prematurity. Necrotizing enterocolitis. Probiotics. Clinical Practice guidelines. Evidence-Based medicine. Nutrition.

## Introducción

La nutrición en el recién nacido de muy bajo peso (RNMBP) tiene como objetivo promover un crecimiento similar al que ocurre intraútero. En la práctica clínica lograr esto es difícil, debido a la inmadurez de las funciones metabólicas y excretora del prematuro. El retraso en el crecimiento extrauterino con frecuencia agrava un retraso intrauterino previo<sup>1</sup>. La tendencia actual es evitar en lo posible dicha restricción, mediante una nutrición parenteral agresiva y precoz y una alimentación enteral lo más temprana posible. En nuestro hospital hemos asistido en los años 2009 y 2011 a un incremento inesperado en la incidencia de enterocolitis necrotizante (ECN) y perforaciones focales. Por si nuestra política de alimentación estaba influyendo, procedimos a realizar una revisión sistemática y a elaborar una guía de práctica clínica (GPC) sobre alimentación enteral en el RNMBP.

## Material y métodos

Para la elaboración de la GPC se ha contado con la participación de un grupo de trabajo compuesto por

varios miembros del staff de la Unidad de Gestión Clínica de Neonatología y, un experto en metodología, documentación y elaboración de protocolos de búsqueda bibliográfica. Así mismo han colaborado personas con marcada experiencia en el ámbito de la nutrición que han intervenido como revisores externos.

Los profesionales sanitarios han sido los encargados de formular las preguntas clave así como de asignar los grados de evidencia y recomendación. Se han utilizado el formato PICO (paciente, intervención, comparación y outcome) y la escala SIGN del Scottish Intercollegiate Guidelines Network (tabla I) respectivamente. Tras realizar la búsqueda, evaluación y selección de la evidencia científica disponible, se redactan las recomendaciones para dar respuesta a las preguntas claves.

## Resultados

Se formularon un total de 21 preguntas clínicas (tabla II) de las que algunas respuestas ya fueron discutidas en la primera parte de esta guía. Como respuesta al resto, se han redactado las recomendaciones que se discuten a continuación.

**Tabla I**

*Niveles de evidencia y grados de recomendación según Scottish Intercollegiate Guidelines Network*

### *Niveles de evidencia*

<b>1++</b>	Metaanálisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ECA, o ECA con muy bajo riesgo de sesgo.
<b>1+</b>	Metaanálisis bien realizados, revisiones sistemáticas de ECA, o ECA con bajo riesgo de sesgo.
<b>1-</b>	Metaanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos con alto riesgo de sesgos.
<b>2++</b>	Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohortes o de casos y controles. Estudios de cohortes o de casos y controles con riesgo muy bajo de sesgo y con alta probabilidad de establecer una relación causal.
<b>2+</b>	Estudios de cohortes o de casos y controles bien realizados con bajo riesgo de sesgo y con una moderada probabilidad de establecer una relación causal.
<b>2-</b>	Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de sesgo y riesgo significativo de que la relación no sea causal.
<b>3</b>	Estudios no analíticos, como informes de casos, series de casos o estudios descriptivos.
<b>4</b>	Opinión de expertos.

### *Grados de recomendación*

<b>A</b>	Al menos una metaanálisis, revisión sistemática o ECA, clasificados como 1++ y directamente aplicable a la población diana de la guía; o un volumen de evidencia compuesta por estudios clasificados como 1+ y con gran consistencia entre ellos.
<b>B</b>	Un volumen de evidencia compuesta por estudios clasificados como 2++, directamente aplicable a la población diana de la guía y que demuestran gran consistencia entre ellos; o evidencia extrapolada desde estudios clasificados como 1++ o 1+.
<b>C</b>	Un volumen de evidencia compuesta por estudios clasificados como 2+ directamente aplicables a la población diana de la guía que demuestran gran consistencia entre ellos; o evidencia extrapolada desde estudios clasificados como 2++.
<b>D</b>	Evidencia de nivel 3 o 4; o evidencia extrapolada desde estudios clasificados como 2+.

### *Buena práctica clínica*

√	Recomendación de buena práctica clínica basada en la experiencia clínica del grupo que desarrolló la guía.
---	--

**Tabla II**  
*Las 21 preguntas a responder por la GPC*

1. En un RN prematuro que acaba de nacer ¿dieta absoluta o por el contrario iniciar una alimentación enteral trófica?
2. ¿A qué edad extrauterina se debería empezar la alimentación?
3. ¿Existen situaciones particulares en las que el inicio debería posponerse?
  - 3.1. No disponibilidad de leche materna
  - 3.2. CIR sin evidencia de dópler umbilical ausente o reverso al final de la diástole
  - 3.3. CIR con flujo diastólico final ausente o invertido en la arteria umbilical
  - 3.4. Catéter en arteria umbilical
4. ¿Con qué tipo de leche se debe iniciar la alimentación?
5. ¿Una vez que hemos comenzado, ¿se debe mantener trófica o se deben realizar incrementos diarios y progresivos?
6. ¿Cómo deben ser los volúmenes y la velocidad con la que realicemos los incrementos en el aporte de leche?
7. ¿Cuál es la técnica recomendada para administrar la alimentación: bolus vs enteral continua?
8. ¿Debemos fortificar la leche materna?
9. ¿En RN < 1.500 g, tras el alta hospitalaria, debe continuarse la fortificación?
10. ¿Cuál sería la actitud más adecuada a seguir, respecto al uso de fortificantes, una vez que el recién nacido “lacta directamente” al pecho?
11. La protocolización del modo de alimentación enteral induce algún beneficio frente a hacerlo a criterio médico particular?
12. ¿Se debe recomendar el uso de probióticos?
13. ¿Se deben utilizar en todos los RN o sólo en aquellos de riesgo y que no cumplan criterios de exclusión?
14. En caso de RN que cumplan criterios ¿se deben utilizar independientemente de si hayan recibido o no antibióticos?
15. ¿Se deben utilizar en todos los centros o sólo en aquellos con una alta tasa de ECN?
16. ¿Durante cuánto tiempo estaría recomendada su administración?
17. Respecto al tipo de probióticos, ¿administración de una única cepa frente a administración de varias?
18. Respecto a la dosificación ¿cuál estaría considerada la dosis más adecuada?
19. Respecto al tipo de leche ¿se debe administrar sólo a la fórmula del prematuro o a todo tipo de leche?
20. ¿Administración profiláctica o terapéutica?
21. La administración de probióticos en RN prematuros ¿podría considerarse segura y eficaz?

## Recomendaciones para la práctica clínica

### *¿Iniciar la alimentación con un periodo de trófica o directamente con incrementos progresivos?*

El papel beneficioso de la alimentación enteral trófica ya ha sido comentado. En estudios en animales, la ausencia de nutrientes en el tracto gastrointestinal fruto del ayuno prolongado, asocia una disminución del crecimiento intestinal, atrofia de la mucosa, retraso en la maduración de las enzimas intestinales, alteración en la perfusión, disminución en la permeabilidad intestinal y, por tanto, mayor riesgo de translocación bacteriana. Estos mismos estudios demuestran cómo la alimentación enteral temprana produce un aumento hasta 2 y 3 veces mayor de la masa de la mucosa intestinal. Este efecto trófico sería mediado por diversos factores de crecimiento como el insulínico, el epidérmico y otros péptidos, todos ellos presentes en la leche humana. Podemos concluir entonces que la alimentación enteral temprana previene la atrofia intestinal, parece estimular la maduración del sistema gastrointestinal y podría mejorar la tolerancia a la alimentación, especialmente cuando el calostro y la leche humana se utilizan. Así, la estrategia más adecuada para iniciar con éxito y avanzar después

los volúmenes de la alimentación enteral, sería comenzar con la “alimentación enteral mínima o trófica.”

Por contra, el avance rápido en los volúmenes de nutrición enteral sí que podría mostrar un aumento en las cifras de ECN. Berseth realizó un ensayo clínico en el que comparaba la administración de nutrición enteral trófica con lactancia materna o fórmula, 20 ml/kg/día durante 10 días frente a incrementos progresivos desde el primer día y en esta misma cantidad. El ensayo establecía criterios para detener el estudio en el caso de que se observaran determinadas diferencias en la tasa de ECN al realizar valoraciones intermedias. El estudio hubo de interrumpirse cuando se llevaban reclutados 144 RN al objetivarse menor incidencia de ECN en el grupo que mantenía la enteral trófica (1/70 frente 7/74) en lugar de incrementarlos a diario. Hay que reseñar, que con esa “n” no se alcanzó significación estadística (RR = 0,14, IC del 95%: 0,02; 1,07). En el grupo de RN alimentados con volúmenes de trófica la estancia hospitalaria resultó ser mayor, aunque también sin significación estadística.

Dentro de las limitaciones de este trabajo destaca que el inicio de la alimentación ocurrió muy tarde, en torno a los 9 días, lo cual no se parece a la práctica más extendida actualmente<sup>2</sup>.

De igual modo el estudio multicéntrico de casos y controles de Henderson ya comentado, mostró que la mayor velocidad con que se hicieran los incrementos podría actuar como un factor de riesgo para el desarrollo de ECN<sup>2,3</sup> (**evidencia 2++**).

#### Resumen de la evidencia

**1+** En RN PT AEG < 32 semanas, que hayan tenido un ayuno prolongado, iniciar la alimentación directamente con incrementos diarios de 20 ml/kg aumenta el riesgo de NEC frente a administrar trófica sin incrementos diarios.

**2++** La duración más corta de la trófica y una mayor velocidad en los incrementos se relacionan con mayor tasa de ECN.

#### Recomendaciones

**B:** Los incrementos de leche se realizarán después de un periodo de trófica variable en función del riesgo de ECN (habitualmente de 5 a 7 días).

**B:** En prematuros que han tenido un periodo de ayuno prolongado se empezará la alimentación con aportes tróficos, sin incrementarlos durante los primeros días.

*¿Cómo deben ser los volúmenes y la velocidad con la que realicemos los incrementos en el aporte de leche?, es decir, ¿cuánto subir?*

Una vez iniciada la alimentación progresiva la tasa de avance clásica ha sido 20 ml/kg/d; basándonos en un metaanálisis reciente que compara volúmenes diferentes de incremento tras una semana de NET podría aumentarse hasta 30-35 ml/kg/día. No se puede generalizar esta recomendación a neonatos menores de 1.000 g, extremadamente prematuros, CIR y pacientes conectados a ventilación mecánica, ya que el metaanálisis incluía pocos pacientes de estas características. Dicho estudio concluía que con estos incrementos se alcanzaba precozmente la alimentación enteral completa y se recuperaba antes el peso al nacer sin aumentar el riesgo de ECN frente a incrementos diarios menores<sup>4</sup> (**evidencia 1+**).

#### Resumen de la evidencia

**1+** Incrementos rápidos (hasta 30-35/ml/kg/día) consiguen una reducción hasta alcanzar la alimentación enteral completa y recuperar el peso al nacer. No hubo efectos sobre la ECN (riesgo relativo = 0,90; IC 95%: 0,46; 1,77).

\*Los ensayos en los que se basa, en general se realizaron en RN > 1000 g, por lo que no se podrían extrapolar a los de extremado bajo peso.

\*Los incrementos se realizaron en general en torno a la semana de vida, y después de un periodo de trófica, por lo que no se conoce el efecto que tendrían si se iniciaran en los primeros días.

#### Recomendaciones

**A** Después del “periodo de alimentación trófica”, se procederá a incrementos diarios de hasta 30 ml/kg/día, vigilando la tolerancia digestiva.

**C** En RN < 1.000 g no hay evidencia de la seguridad de estos volúmenes por lo que los incrementos recomendados son de 10-20 ml/kg/día.

✓) Nosotros proponemos incrementos de 10-15 ml/kg que se subirán de forma individualizada dos veces al día, con objeto de vigilar la tolerancia.

\* 10 ml/kg cada 12 horas en < 1.000 g o con > riesgo digestivo (hasta 20 ml/kg/día). *Con ello se alcanzan 100 ml de leche/kg día al 4º día de incrementos.*

\* 15 ml/kg cada 12 horas en > 1.000 g (hasta 30 ml/kg/día). *Con ello se alcanzan 100 ml de leche/kg día al 3º día de incrementos.*

*¿De qué manera administrar la leche?:  
bolus vs enteral continua*

Los prematuros debido a su inmadurez precisan alimentación mediante sonda oro o nasogástrica, permitiendo realizarla de forma continua o, intermitente en bolos. Ambos métodos pueden conllevar beneficios y riesgos teóricos. Un metaanálisis de la Cochrane tras compararlos, concluye que no se puede establecer una recomendación al respecto; sólo encontró diferencias significativas en los días en alcanzar la enteral completa (más precoz en bolos), sin observarlas en el crecimiento somático, incidencia de ECN, ni estancia hospitalaria<sup>5</sup> (**evidencia 1+**).

#### Resumen de la evidencia

**1+** No hay evidencias del beneficio de uno u otro modo de administrar la alimentación enteral (bolus vs continua).

#### Recomendaciones

**A** No se puede hacer una recomendación de uno u otro tipo de alimentación (bolus vs continua).

*¿Debemos fortificar la leche materna?*

Para responder nos centraremos en un metaanálisis de la Cochrane<sup>6</sup> que demuestra una mejoría en el crecimiento ponderal y perímetro craneal a corto plazo. Sin embargo no muestra mejoría en el contenido

mineral del hueso, probablemente porque algunos de los ensayos, incluían la suplementación con fósforo en el grupo de no intervención al considerar “no ético” dejar de hacerlo. Tampoco es concluyente respecto al beneficio a largo plazo, quizás por ser pocos los estudios que prolongaron el seguimiento. No parece aumentar la incidencia de efectos adversos graves (ECN o muerte) si bien defectos de los estudios hacen difícil confiar plenamente en esta afirmación.

La fortificación mejora el crecimiento a corto plazo sin demostrarse efectos adversos (**evidencia 1+**). Queda por definir la composición y dosificación idónea de los mismos.

#### Resumen de la evidencia

**1+** LM debe ser fortificada ya que promueve el crecimiento a corto plazo sin efectos adversos.

#### Recomendaciones

**A** La LM debe ser fortificada en caso de RN < 1.500 g o menores de 32 semanas.

*¿En RN < 1.500 g, tras el alta hospitalaria debe continuarse la fortificación?*

No hemos encontrado evidencia firme a este respecto. La fortificación de la LM más allá del alta, bien sea manteniendo una fórmula de prematuros si está con lactancia mixta, o bien sea con un fortificante de la leche humana, no parece mejorar el crecimiento a la edad de un año. Hay un estudio que muestra un aumento de peso y contenido en el mineral óseo, pero no de la densidad ósea<sup>7,8</sup>, observándose además, que los no fortificados ingieren volúmenes mayores de LM.

Por otro lado un catch up excesivo en el periodo cercano o posterior al alta, se ha relacionado con enfermedad cardiovascular, hipertensión, obesidad o diabetes tipo 2 en la edad adulta.

Volúmenes en torno a 200 ml de LM no fortificada podrían ser suficientes para un adecuado crecimiento tras el alta (no así en el periodo inicial) reduciendo el posible riesgo de un catch up excesivo.

#### Resumen de la evidencia

**1-** La fortificación tras el alta no mejora el crecimiento a largo plazo frente a la administración de volúmenes de 200 ml/kg/día de LM.

#### Recomendaciones

**D** No podemos establecer una recomendación sistemática sobre la fortificación tras el alta hospitalaria.

Se debe intentar que ingieran volúmenes grandes de LM no fortificada, vigilando la gráfica de crecimiento y eficacia de la ingesta. En caso que éstos no sean buenos, mantener la fortificación, con volúmenes menores de leche.

*¿Cuál sería la actitud más adecuada a seguir, respecto al uso de fortificantes, una vez que el recién nacido “lacta directamente” al pecho?*

Reiterando el argumento previo, la fortificación debe mantenerse hasta un momento cercano al término, el alta hospitalaria o, en todo caso hasta que el prematuro pueda ingerir unos 200 ml/kg/día de LM sin fortificar. Para ello podría obtenerse la LM, fortificarla en dos o tres tomas y el resto, al pecho. Con lactancia mixta se mantendría fórmula de prematuros en lugar de inicio. Una vez que la succión al pecho sea claramente eficaz y tras comprobar un crecimiento adecuado dejaríamos esta práctica para no entorpecer el proceso de la lactancia.

*¿La protocolización del modo de alimentación enteral induce algún beneficio frente a hacerlo a criterio médico particular?*

En una revisión sistemática y metaanálisis de estudios observacionales se encontró una reducción del 87 % en el riesgo de ECN tras la implantación de un protocolo estandarizado de alimentación enteral. Los resultados individuales de estos estudios también son consistentes (**evidencia 2++**)<sup>8</sup>.

Al menos dos estudios que incluyen prácticas, como la NET y la fortificación de la LM arrojan similares resultados (**evidencia 2-**)<sup>9,10</sup>.

#### Resumen de la evidencia

**2++** La protocolización del régimen de alimentación enteral con la máxima evidencia hasta la fecha puede producir un descenso en la incidencia de ECN.

#### Recomendaciones

**B** En los servicios de neonatología el régimen de alimentación enteral del RN < 1.500 g y/o < 1.500 g debe estar estandarizado según la evidencia más reciente.

*¿El uso de probióticos, es eficaz y seguro?*

La ECN continúa siendo una de las principales causas de muerte, sobre todo en RNMPB. Los probióticos, administrados de forma profiláctica pueden prevenir el desarrollo de ECN mediante la colonización del intes-

tino con organismos beneficiosos que evitarían la colonización por gérmenes patógenos, mejorando la maduración y función barrera de la mucosa intestinal y mediante la modulación del sistema inmune. Cada vez son más los estudios que abogan por su administración en RNMBP.

Una revisión de la Cochrane publicada en 2011, por Alfaleh<sup>10</sup> realiza un metaanálisis de 16 ensayos clínicos que incluían 2842 niños. Este estudio concluye que la administración oral de probióticos reduce significativamente la incidencia de ECN grave (estadio II o más) (RR 0,35; IC: 0,24-0,52) y la mortalidad (RR 0,40; IC 0,27-0,60), no así las infecciones nosocomiales (RR 0,90; IC 0,76-1,07). Ninguno de los ensayos incluidos informó de infecciones sistémicas debidas a los agentes probióticos.

#### Resumen de la evidencia

**1++** El uso de probióticos profilácticos reduce el riesgo de ECN y de muerte neonatal, no sucediendo lo mismo con las infecciones nosocomiales de inicio tardío. Los ensayos clínicos son consistentes en estos aspectos. El análisis de la variabilidad entre los mismos, que es baja, así como la baja tasa de efectos adversos hacen que el nivel de evidencia sea 1++ con un alto grado de recomendación.

**1+** Son igualmente eficaces y seguros en RN con peso al nacimiento menor de 1.150 g.

#### Recomendaciones

**A** Administrar probióticos profilácticos en RN prematuros < 32 semanas de gestación y/o extremado bajo peso al nacimiento que no cumplan criterios de exclusión.

*¿Se deben utilizar en todos los centros o sólo en aquellos con una alta tasa de ECN?*

Estudios individuales han sugerido que el beneficio potencial de los probióticos es mayor en centros con altas tasas de ECN, considerando tasas altas, aquellas superiores al 10%. Sin embargo los estudios de Linn en 2005 y 2008, mostraron repetidamente una reducción de ECN en el grupo “probióticos” independientemente de la tasa (1,1% vs 5,3% con  $p = 0,03$  y 1,8% vs 6,5%, con  $p = 0,02$  respectivamente), con un número necesario a tratar (NNT) de 24 y 21<sup>11,12</sup>.

#### Resumen de la evidencia

**1+** El efecto beneficioso “reflejado” como riesgo relativo se mantiene similar en los centros con menor tasa de ECN (RR 0,38 vs 0,32) o de mortalidad (RR

0,36 vs 0,35) frente a aquellos con tasas mayores. Lógicamente el NNT será mayor en tanto menor sea la prevalencia de ECN o muertes neonatales del centro.

#### Recomendaciones

**A** Se recomienda utilizarlos tanto en centros con alta tasa de ECN como aquellos con baja.

*¿Se deben utilizar en todos los pacientes o sólo en aquellos que no cumplan criterios de exclusión?*

Una de las principales preocupaciones en relación con el uso de probióticos en prematuros es la posibilidad del desarrollo de sepsis asociada a los mismos. Aunque se conocen sus efectos protectores sobre la integridad de la mucosa, se desconoce si existe potencial para la interrupción de la misma.

Por otro lado, en caso de alteración de la barrera intestinal tanto microorganismos patógenos como probióticos, podrían translocarse e introducirse en la circulación sistémica causando sepsis.

Hasta la fecha, sólo se han publicado seis casos de sepsis asociadas a probióticos y todos en pacientes sometidos a cirugía abdominal (intestino corto secundario a atresia intestinal, gastrosquisis, onfalocele y ECN) o cardíaca<sup>13,14,15</sup>. Ningún caso de sepsis asociada al uso de probióticos ha sido descrito en los ensayos que han evaluado su uso en prematuros y, que incluyen en conjunto más de 1200 pacientes<sup>16,17</sup>. Además, los datos de farmacovigilancia en países donde el uso de probióticos está muy extendido no han encontrado pruebas de un aumento del número de sepsis asociada a probióticos.

#### Resumen de la evidencia

**3** La mayoría de los estudios sobre el uso de probióticos han sido realizados en pacientes en situación apta para iniciar la alimentación enteral. Se han descrito infecciones por especies de probióticos en pacientes graves, hemodinámicamente inestables o con cirugía del tracto intestinal o cardiopatías que comprometía el flujo mesentérico.

#### Recomendaciones

**D** No se recomienda la administración en pacientes críticos ni en caso de pacientes con alteración de la integridad de la mucosa intestinal.

*¿Cuándo se deben administrar, independientemente o no del uso de antibióticos?*

Es conocido, que el tracto gastrointestinal de un RN a término sano alimentado al pecho, no se coloniza por

*Bifidobacterium* y *Lactobacillus* hasta aproximadamente el décimo día de vida. En los RN alimentados con fórmula esta colonización es menos diversa y con aproximadamente el 50 % de los *Bifidobacterium*.

En prematuros, dicha colonización se retrasa y además puede ser dominada por bacterias patógenas tales como especies de *enterobacteriae* y especies de *Clostridium*.

Dado la importancia de un establecimiento temprano de la colonización por flora comensal del tracto gastrointestinal de neonatos pretérmino, parece lógico que la suplementación deba iniciarse tan pronto como sea posible<sup>18,19,20</sup> antes que los agentes patógenos tengan oportunidad de iniciar dicha colonización. En base a esto, la mayoría de los investigadores la inician una vez los RN son aptos para iniciar la alimentación enteral. La estabilidad clínica y hemodinámica son deseables para asegurar la integridad de la función intestinal y la existencia de un riesgo mínimo de intolerancia alimentaria o translocación.

Existe una asociación significativa entre la colonización por gérmenes patógenos y el uso de antibióticos<sup>18</sup>. Por otro lado, el uso de antimicrobianos también destruye la flora comensal, por lo que el efecto beneficioso de los probióticos será también menor durante el tratamiento con antibióticos.

Así nos encontramos estudios en ambos sentidos, Guthmann<sup>21</sup> y colaboradores lo administran en RN < 32 semanas con peso al nacimiento < 1.500 g (que no cumplen criterios de exclusión, generalmente a partir del segundo día de vida y si toleran un mínimo de alimentación enteral de 2 cc) desde el primer día tras suspender el tratamiento antibiótico y cada vez que reciben una tanda del mismo, manteniéndolo durante un máximo de 14 días. Linn<sup>12,13</sup> por el contrario lo administra desde el inicio de la alimentación, manteniéndolos independientemente del uso de antibióticos y, suspendiéndolo sólo en caso de sepsis, inestabilidad hemodinámica o situaciones con riesgo de integridad de la mucosa intestinal. En ninguno de los casos, se describieron efectos adversos.

#### Resumen de la evidencia

No hemos encontrado ensayos que analicen específicamente el momento idóneo para iniciar el uso de probióticos. La mayoría los inician una vez comenzada la tolerancia enteral.

Tampoco hemos hallado estudios que valoren la eficacia de la administración de probióticos durante un tratamiento antimicrobiano. No obstante sí se han utilizado, no muestran riesgo añadido.

#### Recomendaciones

✓ Puede usarse desde el inicio manteniéndolos ininterrumpidamente salvo casos de sepsis, íleo o situaciones críticas que amenacen la vida del RN.

✓ En caso de utilizar antibióticos será necesario volver a administrar probióticos una vez finalizado el tratamiento antimicrobiano.

#### ¿Hasta cuando se recomienda su administración?

No hemos encontrado ensayos que comparen distintas duraciones del uso de probióticos.

La eliminación de los microorganismos probióticos en las heces habitualmente desaparece a las 2-3 semanas tras finalizar su administración<sup>18,19</sup>. Por ello parece que debería mantenerse mientras esté presente el riesgo de intolerancia digestiva, desarrollar una ECN o de éxitus<sup>20</sup>.

#### Resumen de la evidencia

3 En relación a los resultados publicados y dado la relación inversa que existe entre la edad gestacional y la posibilidad de desarrollar ECN y, la mortalidad por cualquier causa, parece aconsejable mantener la suplementación probiótica hasta las 34-36 semanas de edad corregida, momento en el que estos resultados desfavorables disminuyen su riesgo de aparición.

#### Recomendaciones

D Administrarlos diariamente hasta las 35 semanas de edad corregida o el alta.

#### ¿Administración de una sola cepa frente a múltiples?

No todas las especies de probióticos han demostrado ser eficaces, ya que no todos actúan de la misma forma. Como se refleja en la literatura médica los efectos beneficiosos de un probiótico pueden ser altamente específicos para esa cepa y puede incluso no ser generalizable a otras cepas de la misma especie. Aunque muchos de los estudios realizados se han llevado a cabo utilizando una sola cepa, muchos son los investigadores que apoyan el uso de múltiples con el fin de crear un entorno lo más similar posible a la de un niño sano<sup>14</sup>.

La valoración de la bibliografía muestra mejores resultados cuando se administraron dos o más especies de probióticos que con una sola cepa. No obstante no hemos encontrado ensayos que comparen entre sí la administración de una frente a varias, sino que son sólo serie de casos extraídos de ensayos que los comparan frente a placebo.

Guthmann<sup>21</sup> en su metaanálisis para evaluar la administración profiláctica de probióticos en RN prematuros para prevenir la ECN, estratifican y comparan los resultados de varios ensayos clínicos que utilizan una o múltiples cepas. Incluye 11 ensayos, de los cuales 4 utilizaban una sola cepa, en 4 múltiples y en 3 una combinación específica de *L.acidophilus* + *Bifidobacterium spp*,

siendo ésta la asociación con mayor número de RN incluidos y con resultados publicados (499 y 488 RN en cada rama del ensayo) con un RR de 0,29 (0,15-0,56).

#### Resumen de la evidencia

**1+** Los ensayos clínicos en los que se utilizan múltiples cepas de probióticos de forma profiláctica para prevenir el desarrollo de ECN en neonatos pretérmino han mostrado mejores resultados.

#### Recomendaciones

**C** Es preferible utilizar una asociación de probióticos que haya sido testada como eficaz frente a una especie sola.

✓ Usar solo aquellas especies que han mostrado eficacia y ausencia de efectos adversos.

*¿Los probióticos deberían administrarse sólo a la fórmula o a cualquier tipo de leche?*

El efecto beneficioso global se ha demostrado tanto en niños alimentados exclusivamente con LM RR 0,31 (0,14-0,67) como con lactancia mixta RR 0,38 (0,22-0,66) y exclusivamente con fórmula (23/146 vs 10/157).

#### Resumen de la evidencia

**1+** Los probióticos reducen la ECN y la mortalidad con independencia del tipo de leche utilizado.

#### Recomendaciones

**A** Se debe administrar probióticos independientemente del tipo de leche utilizada.

*Respecto a la dosificación ¿cuál estaría considerada la dosis más adecuada?*

Parece razonable pensar que debe existir una dosis óptima esencial para que el probiótico sea capaz de sobrevivir y superar las barreras que suponen los ácidos gástricos, jugos biliares y la propia flora comensal, proliferando y colonizando de esta manera el tracto intestinal. Actualmente, no se conoce la dosificación óptima. Los resultados publicados muestran eficacia con dosis mínimas de  $10^6$ - $10^7$  unidades formadoras de colonias (UFC)<sup>22</sup>.

La mayoría de estudios utilizan dosis de  $3 \times 10^9$  UFC en menores de 32 semanas de edad gestacional mostrando eficacia y ausencia de efectos adversos.

#### Resumen de la evidencia

**2++** La dosis media utilizada en los ensayos clínicos en prematuros < de 32 semanas de edad de gestación y, que ha demostrado ser segura y eficaz corresponde a  $3 \times 10^9$  UFC.

#### Recomendaciones

**D** Expertos recomienda empezar a la mitad de la dosis,  $1,5 \times 10^9$  mientras el volumen de la leche sea bajo (menor de 50-60 ml/kg/día) debido a que puede haber problemas de alta osmolaridad y, además existen riesgos teóricos de que el tránsito intestinal sea deficiente.

**C** Aumentar a  $3 \times 10^9$  cuando se alcancen mayores volúmenes.

*¿Administración profiláctica o terapéutica?*

El efecto beneficioso de los probióticos se ha demostrado en su administración profiláctica.

El uso terapéutico en casos de ECN o de íleo no ha sido probado y conlleva riesgos teóricos. El riesgo de translocación de los probióticos y como consecuencia de sepsis, es mayor en RNMPB, gravemente enfermos en los que existe riesgo potencial de pérdida de la integridad intestinal. No existen por tanto datos que justifiquen su utilización en caso de sospecha de enfermedad aguda<sup>23,24,25</sup>.

#### Resumen de la evidencia

No hay datos sobre el uso de probióticos en prematuros críticos.

**3** Datos extrapolados de ensayos clínicos en adultos críticos, comparando la administración de probiótico frente a placebo, mostraron un aumento de la mortalidad en el primer grupo.

#### Recomendaciones

**D** No se puede hacer una recomendación terapéutica sobre el uso de probióticos en caso de ECN confirmada ni en sospecha de sepsis o enfermedad aguda grave.

#### Comentario final

“La idea de que un método funcionará para todos los niños en todos los casos no es realista”. Aunque esta cita de Hany Aly referida a la ventilación no invasiva se podría aplicar a la nutrición enteral del prematuro, no es menos cierto que la aplicación de las medidas mejor demostradas, de una forma protocolizada, reduce la variabilidad en la práctica clínica y logra una mejora en los resultados.

Nosotros consideramos que en un RNMBP estable, con Apgar bueno, sin apoyo vasoactivo ni soporte respiratorio agresivo se debe iniciar la alimentación de forma precoz y trófica (2<sup>o</sup>-3<sup>o</sup> día) con LM. En aquéllos hemodinámicamente inestables se mantendría el ayuno. Tras un período de trófica (más prolongado en los de mayor riesgo) se procederá a incrementos diarios de hasta 30 ml/kg/d en mayores de 1.000 g y más prudentes en los menores o con factores de riesgo de ECN. Se iniciará la fortificación de la LM una vez que alcance volúmenes superiores a 100-120 ml/kg/día. Se administrará una asociación de probióticos que haya demostrado eficacia y seguridad, con independencia de la leche utilizada y de la tasa de ECN del centro, comenzando en cuanto inicie la alimentación enteral.

Puesto que de todas las medidas comentadas, la que de forma independiente muestra más relevancia y mejor evidencia es el uso de LM, se debe realizar un esfuerzo especial para disponer de ella desde el principio. Dado que no existe evidencia clara del momento de inicio y sí del uso de LM, podría retrasarse la alimentación hasta que sea posible disponer de ésta o de leche donada de banco.

## Agradecimientos

A todos los profesionales que forman parte de la UGC de Neonatología, que con su quehacer diario, su esfuerzo y su actitud han hecho posible que este trabajo sea llevado a cabo.

Al Banco de Leche Humana del Hospital Virgen de las Nieves y a la Doctora Laura Affumicato, que han hecho posible que podamos disponer de leche humana donada.

Al doctor Carlos Sierra y a la doctora Juana Guzmán, por su inestimable contribución como correctores externos de la guía. A los Dres Lin y Guthmann, por sus comentarios referentes al uso de probióticos.

## Referencias

1. Krauel X, Figueras J, Natal A, Iglesias I, Moro M, Fernández C, Martín-Ancela A. Restricción posnatal del crecimiento en recién nacidos españoles de muy bajo peso con edad gestacional menor o igual a 32 semanas. *An Pediatr (Barc)* 2008; 68 (3): 206-12.
2. Berseth CL. Effect of early feeding on maturation of the preterm's infants small intestine. *J Pediatr* 1992; 120: 947-53.
3. Henderson.
4. Morgan J, Young L, McGuire W. Slow advancement of enteral feed volumes to prevent necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 3: CD001241.
5. Premji S, Chessell L. Continuous nasogastric milk feeding versus intermittent bolus milk feeding for premature infants less than 1,500 grams. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (11): CD001819.

6. Kurschel CA, Harding JE. Multicomponent fortified human milk for promoting growth in preterm infants. Kurschel CA, Harding JE. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (1): CD000343.
7. Patole SK, Klerk N. Impact of standardised feeding regimens on incidence of neonatal necrotizing enterocolitis: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005; 90: 147-51.
8. Pietz J, Achanti B, Lilien L, Clifford E, Ken S. Prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants: A 20-year experience. *Pediatrics* 2007; 119: 164.
9. McCallie KR, Lee HC, Mayer O, Cohen RS, Hintz SR, Rhine WD. Improved outcomes with a standardized feeding protocol for very low birth weight infants. *J Perinatol* 2011; 31 (Suppl. 1): 61-7.
10. Alfaleh K, Anabrees J, Bassler D, Al-Kharfi T. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (3): CD005496.
11. 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* 2005; 115 (1): 1-4.
12. Lin HC, Hsu CH, Chen HL et al. Oral probiotics prevent necrotizing enterocolitis in very low birth weight preterm infants: a multicenter, randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2008; 122 (4): 693-700.
13. Luedtke SA, Yang JT, Wild HE. Probiotics and necrotizing enterocolitis: finding the missing pieces of the probiotic puzzle. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2012; 17 (4): 308-28.
14. De Groote MA, Frank DN, Dowell E et al. Lactobacillus rhamnosus GG bacteremia associated with probiotic use in a child with short gut syndrome. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24 (3): 278-80
15. Land MH, Rouster-Stevens K, Woods CR et al. Lactobacillus sepsis associated with probiotic therapy. *Pediatrics* 2005; 115 (1): 178-81.
16. Al-Hosni M, Duenas M, Hawk M et al. Probiotics-supplemented feeding in extremely low-birth-weight infants. *J Perinatol* 2011: 1-7.
17. Mihatsch WA, Braegger CP, Decsi T et al. Critical systematic review of the level of evidence for routine use of probiotics for reduction of mortality and prevention of necrotizing enterocolitis and sepsis in preterm infants. *Clin Nutr* 2011; 31 (1): 1-10.
18. Deshpande GC, Rao SC, Keil AD, Patole SK. Evidence-based guidelines for use of probiotics in preterm neonates. *BMC Med* 2011; 2: 92.
19. Salminen S, Isolauri E. Intestinal colonization, microbiota and probiotics. *J Pediatr* 2006; 149: 115-20.
20. Conroy ME, Shi HN, Walker WA: The long-term health effects of neonatal microbial flora. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009; 9: 197-201.
21. Guthmann F, Kluthe C, Bühner C. Probiotics for Prevention of Necrotising Enterocolitis: An Updated Meta-analysis. *Klin Padiatr* 2010; 222: 284-90.
22. Kosin B, Rakshit S. Microbial and processing criteria for production of probiotics: a review. *Food Technol Biotechnol* 2006; 44: 371-9.
23. Deshpande G, Rao S, Patole S, Bulsara M. Updated meta-analysis of probiotics for preventing necrotizing enterocolitis in preterm neonates. *Pediatrics* 2010; 125: 921-30.
24. Besselink MG, van Santvoort HC, Buskens E, Boermeester MA, van Goor H, Timmerman HM, Nieuwenhuijs VB, Bollen TL, van Ramshorst B, Wittman BJ, Rosman C, Ploeg RJ, Brink MA, Schaapherder AF, Dejong CH, Wahab PJ, van Laarhoven CJ, van der Harst E, van Eijck CH, Cuesta MA, Akkermans LM, Gooszen HG; Dutch Acute Pancreatitis Study Group. Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 371 (9613): 651-9. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60207-X. Epub 2008 Feb 14.
25. Lin HY, Chang JH, Chung MY, Lin HC. Prevention of necrotizing enterocolitis in preterm very low birth weight infants: Is it feasible? *J Formos Med Assoc* 2013. May 20.