Efecto de los probióticos en la sepsis de presentación tardía en prematuros.

Probiotic effects on late-onset sepsis in very preterm infants: a randomized controlled trial. *Jacobs SE, Tobin JM, Opie GF, Donath S, Tabrizi SN, Pirota M, et al. Pediatrics; 132: 1055-62.*

La sepsis de presentación tardía (ST) es una complicación frecuente de la prematuridad y contribuye a la morbilidad en este grupo. Si bien, hay estudios que demuestran que la administración de probióticos en recién nacidos de muy bajo peso de nacimiento (RNMBP), reduce la incidencia de enterocolitis necrosante (ECN) y la mortalidad global, no está claro su efecto sobre la ST. Los RN prematuros colonizan su tracto gastrointestinal con bacterias presentes en el ambiente de las unidades de neonatología, con el riesgo de adquirir bacterias potencialmente patógenas. Esto sumado al uso de antimicrobianos de amplio espectro, los predisponen a desarrollar ST y ECN.

Se realizó un ensayo clínico para evaluar el efecto de una combinación de probióticos en la incidencia de ST en RNMBP y < 32 semanas de gestación.

Método. Estudio multicéntrico, aleatorio, doble ciego, controlado, en el cual se suplementó a RN con probióticos comparándolo con placebo.

Se enrolaron RNMBP (< 1.500 g) y < 32 semanas de gestación, dentro de las primeras 72 h de vida. Fueron excluidos los RN con malformaciones congénitas o cromosomales, los con alta probabilidad de morir dentro de las primeras 72 h de vida, o si la madre había sido suplementada con probióticos no dietéticos.

Se administró una combinación de probióticos: *Bifidobacterium infantis*, *Streptococcus thermophilus* y *Bifidobacterium lactis* con 1×10^9 por 1,5 g en polvo base de maltosa dextrina; el placebo fue polvo base de maltosa dextrina. Se cuantificó, en cada lote, el contenido de probióticos por técnica de RPC en tiempo real y se confirmó la presencia en deposiciones por técnica de RPC.

Los probióticos fueron administrados en RN alimentados por vía enteral y fueron suspendidos durante los períodos de ayuno. La dosis diaria fue de 1 ml equivalente a 1,5 g de polvo, reconstituido en 3 ml de leche materna o fórmula. La dosis fue la misma, independiente del peso o edad post-natal y fue administrada hasta el alta o edad corregida de término.

Se definió como ST al primer evento después de las 48 h de vida o el ocurrido a las 72 h o más de suspendido un tratamiento antimicrobiano, sepsis confirmada con aislamiento del agente etiológico en sangre, orina o LCR; en RN tratados con antimicrobianos por ≥ 5 días, o con cultivo positivo de tejido e histología compatible con infección *postmortem*.

Sepsis clínica fue diagnosticada con una PCR > 10 mg/L y/o índice de inmaduros y neutrófilos totales > 0,2 asociado a tratamiento antimicrobiano ≥ 5 días, con hemocultivos negativos.

Se evaluó como *outcome* primario la incidencia de al menos un episodio de ST confirmada antes de las 40 semanas de edad gestacional corregida o antes del alta.

Los *outcome* secundarios fueron: la incidencia de ST confirmada o sepsis clínica, uso de tratamiento antimicrobiano, mortalidad, incidencia de ECN etapa ≥ 2 de Bell, duración de la hospitalización y de la nutrición parenteral, tiempo transcurrido hasta llegar a una alimentación enteral

de 120 ml/kg/día por más de 3 días, tasa de alimentación con leche materna, días transcurridos para recuperar el PN, peso a los 28 días de edad y al alta, ductus arterioso, hemorragia intraventricular grado 3 ó 4, retinopatía del prematuro grado > 3, tratamiento con oxígeno y/o apoyo ventilatorio a los 28 días de vida y a las 36 semanas de edad corregida.

Las diferencias entre los dos grupos de estudio se evaluaron a través de χ^2 , con intervalo de confianza del 95% del riesgo relativo (RR) del *outcome* primario.

Resultados. Se enrolaron 1099 RN, 548 recibieron probióticos y 551 placebo. Ambos grupos fueron comparables en cuanto a EG, PN, sexo, Apgar, uso de corticosteroides prenatales, corioamnionitis o uso de antimicrobianos en la madre y parto por cesárea.

No hubo diferencia significativa en el número de RN con al menos un episodio de ST (13,1% vs 16,2%; RR 0,81; IC 95% 0,61-1,08; $p = 0,16$) con la combinación de probióticos comparado con placebo. Una reducción significativa en la incidencia de ST se observó en el subgrupo con probióticos en RN > 28 semanas de gestación, dado lo reducido del grupo < 28 semanas. No se observó una diferencia significativa en la incidencia de ST al relacionarla con el peso de nacimiento. Tampoco hubo una reducción en la mortalidad global ni en la atribuida a ECN. En cuanto a la duración de la nutrición parenteral, ganancia de peso al alta, duración de la hospitalización y requerimientos de oxígeno o apoyo ventilatorio, no se observaron diferencias significativas. La tasa de alimentación con lactancia materna exclusiva fue de 96%.

La incidencia de ECN > etapa 2 de Bell fue significativamente reducida en el grupo que recibió probióticos comparado con los controles (2% vs 4,4%; RR 0,46; IC 95% 0,23-0,93; $p = 0,03$), con una reducción del riesgo absoluto de 2,4%.

No se observaron efectos adversos significativos y no hubo casos de sepsis por las cepas de probióticos, en la población estudiada.

Discusión y comentario. Este estudio no encontró un efecto significativo de la combinación de probióticos *B. infantis*, *S. thermophilus* y *B. lactis* en la incidencia de ST en RNMBP o < 32 semanas de gestación. El beneficio de los probióticos, en el subgrupo de 28 a 31 semanas de gestación, en la aparición de ST se debe interpretar con cautela por lo reducido del tamaño de los subgrupos estudiados. Esto fue evaluado en los casos de sepsis confirmada por cultivo, así como para la ST clínica.

Se observó una reducción significativa en la incidencia de ECN etapa > 2 de Bell en el grupo con probióticos. Si bien, esta combinación de probióticos no disminuyó la mortalidad global ni la incidencia de ST en RNMBP o < 32 semanas de gestación, parecen ser seguros, de bajo costo y podrían ser beneficiosos en un entorno con alta mortalidad y ST.

*Alejandra Reyes
Hospital Félix Bulnes Cerda
infeciososofelix@yahoo.es*