

Edgar Cruz García.*
Humberto Díaz Ponce.**

Intestinal microbiota modification in newborns attended in ICU: a new strategy to decrease nosocomial infections

Modificación de la microbiota intestinal en recién nacidos atendidos en las UCINs: nueva estrategia para disminuir las infecciones nosocomiales

Fecha de aceptación: enero 2007

Resumen

Las altas tasas de morbilidad y mortalidad atribuidas a infecciones nosocomiales son un problema observado en las UCINs de todo el mundo. Los agentes causales de estas infecciones inicialmente colonizan al hospedero; la colonización del tracto digestivo con bacterias multirresistentes es una de las etapas que dan origen a tales infecciones, ya que constituye un reservorio natural en el ambiente hospitalario.

El uso de probióticos orales podría ser una alternativa para modificar la colonización del tracto intestinal, debido a que es simple de administrar, no es invasiva, no implica el uso de antibióticos, favorecen mecanismos de defensa natural del tubo digestivo. Sin embargo, hasta el momento falta evidencia científica para recomendar el uso de probióticos orales en recién nacidos como una estrategia para disminuir la colonización intestinal por bacterias patógenas.

Palabras Clave: *infecciones nosocomiales, bacterias multirresistentes, colonización intestinal, probióticos orales, microbiota.*

Abstract

High rate morbility and mortality due to nosocomial infections is a problem in neonatal intensive care units (NICU), world wide. Colonization of digestive tract due to multiresistant bacteria is the first step of nosocomial infections, this colonization is a natural reservoir within the hospital environment.

Use of oral probiotics can be an alternative mechanism to modify colonization of gastrointestinal tract, it is easy to administrate, non invasive, antibiotics use is non necessary, enhance digestive natural protection mechanisms. Although, at this moment there is no scientific evidence for oral probiotics administration as an strategy for control of multiresistant bacteria colonization in new borns.

Keywords: *nosocomial infections, multiresistant bacteria, intestinal colonization, oral probiotics, microbiota.*

Las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCINs) son sitios frecuentes de infecciones nosocomiales tanto epidémicas como endémicas, debido a múltiples factores de riesgo.¹ Los pacientes, una vez infectados, requieren tratamientos con antibióticos de amplio espectro que modifican la flora intestinal normal y favorecen la selección de bacterias resistentes.² Así se perpetúa la colonización y el crecimiento excesivo de microorganismos patógenos en los hospederos atendidos en estas unidades. Las infecciones nosocomiales constituyen un problema grave en nuestro país, la tasa de incidencia va de 2.5

a 18.9 infecciones por 100 egresos.³ En las UCINs se reportan tasas de 40-50%, y densidad de incidencia 28.43 por 1 000 días/paciente, las cuales en comparación con las reportadas a nivel mundial (25%) son más altas,⁴ lo que representa un mayor riesgo de muerte y comorbilidad neonatal, así como hospitalización prolongada.^{5,6}

El principal agente causante de infecciones nosocomiales en las UCINs en todo el mundo es *Staphylococcus coagulasa negativa*,^{7,8} seguido de enterobacterias, bacilos gram-negativos no fermentadores y *Candida spp.*^{8,9}

UMAE Hospital de Pediatría CMN SXXI IMSS.

*Departamento de Infectología, ** Jefatura de la División de Pediatría. Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social. Cuauhtémoc 330. Colonia Doctores, CP 06726. Teléfono (55) 5627-6929. Correo electrónico: ragdecruz@hotmail.com

Los agentes infecciosos causantes de enfermedad en los recién nacidos atendidos en unidades de cuidados intensivos forman parte de la flora que coloniza a los hospederos. Para establecer el origen de los microorganismos causantes de las infecciones nosocomiales se ha estudiado la secuencia de colonización bacteriana en pacientes de estas unidades; más del 50% de recién nacidos de una semana de edad están colonizados por *Staphylococcus aureus* en narinas y cordón umbilical y por *Staphylococcus coagulase negativa* en axilas, ingles y cuello; 25% tienen *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.* y/o *Enterobacter spp.* en la cicatriz umbilical y 60% en el periné.¹⁰ Uno de los sitios más colonizados es el tracto intestinal; éste representa el principal reservorio para varios microorganismos que son la etiología de infecciones nosocomiales, entre los que se encuentran especies de *Enterococcus*, enterobacterias y especies de *Candida*; datos recientes sugieren que en pacientes hospitalizados puede ser un reservorio importante de *Staphylococcus aureus*.^{11,12}

El establecimiento de la microbiota normal intestinal tiene implicaciones importantes para la salud o la enfermedad. La microbiota no sólo es una barrera entre el hospedero y el medio ambiente, sino también un factor clave en la estimulación y desarrollo del sistema inmune. La microbiota interfiere en el establecimiento de microorganismos naturalmente patógenos, facilita la predigestión de varios alimentos e influye en la morfología intestinal, creando un microambiente ecológico simbiótico de protección.¹²⁻¹⁴ En los neonatos el tracto digestivo es estéril al momento de nacer y se coloniza paulatinamente a una velocidad que depende de: la dieta materna, el medio ambiente, factores estresantes durante el embarazo e influencia al nacimiento de la microbiota fecal de la madre.¹⁵ El establecimiento de la microbiota intestinal inicia con la colonización temprana del recién nacido con enterobacterias, coliformes, lactobacilos y estreptococos, seguidos por una sucesión rápida de anaerobios, como *Bacteroides*, *Clostridium*, *Bifidobacterium* y *Eubacterium*, los dos últimos son prebióticos.¹⁶

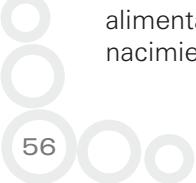
Este proceso natural de colonización se ve alterado en los neonatos que se encuentran hospitalizados, lo cual es favorecido por el ambiente aséptico en estas salas que paradójicamente tienen varios microorganismos entéricos resistentes, el uso de antibióticos de amplio espectro que contribuyen a la colonización selectiva por bacterias patógenas resistentes a antibióticos y por hongos. Además la mayoría no reciben alimentación enteral de forma inmediata posterior al nacimiento y cuando son alimentados algunos reci-

ben fórmula y no leche humana; finalmente el uso de medicamentos como antiácidos y el uso de esteroides prenatales alteran la colonización intestinal.¹⁷ Varios estudios han demostrado que la colonización intestinal por microorganismos patógenos precede el inicio de una infección. La siembra de microorganismos intestinales en la piel de los pacientes y superficies externas contribuyen a la transmisión nosocomial de patógenos multirresistentes.⁶

Los recién nacidos en las unidades de cuidados intensivos tienen una alta probabilidad de desarrollar infecciones sistémicas fúngicas. Dentro de los factores de riesgo, la colonización por especies de *Candida* es el factor predictor más importante para desarrollar enfermedad invasiva.¹⁸⁻²⁰ Se ha estimado que 60% de los recién nacidos con peso muy bajo se colonizan por hongos durante los primeros 30 días de estancia en la UCINs y posteriormente pueden desarrollar infección. Además se sabe que de 100 de estos recién nacidos en la UCINs, 33 desarrollan colonización fúngica y 7 de ellos desarrollan colonización progresiva.²¹ De todos los sitios de colonización, el tracto gastrointestinal es el sitio más frecuentemente implicado en la subsecuente infección sistémica y algunos investigadores consideran un coprocultivo positivo como expresión de colonización fúngica y factor de riesgo para infección sistémica.²¹

Por lo anterior, entre las estrategias para prevención y control de infecciones se encuentra la modificación de la colonización intestinal por medio de descontaminación intestinal selectiva, para lo cual se han empleado antibióticos vía oral como polimixina E, tobramicina, anfotericina B, incluso cefotaxima, vancomicina y ciprofloxacina por vía sistémica,²²⁻²⁴ cuyo objetivo es inhibir los patógenos en el tracto gastrointestinal sin alterar la microbiota intestinal. Su aceptación ha sido limitada, en parte porque estos antibióticos pueden promover el sobrecrecimiento e infección por patógenos resistentes (*Enterococcus* vancomicina resistente y *Staphylococcus* metilílico resistente).²² La evidencia actual apoya el empleo de cefalosporinas de segunda generación (cefuroxima vía sistémica), colecistina y tobramicina como esquemas para la descontaminación intestinal selectiva como medida para disminuir los eventos de neumonía asociada a ventilador en pacientes en cuidados intensivos, con lo que se ha logrado una disminución en la mortalidad de 7%. Sin embargo, no se ha demostrado impacto en otras infecciones nosocomiales.^{11,20}

En algunos estudios ha sido evaluada la capacidad de manipular la microbiota entérica en neonatos hacia un microambiente "normal" no patógeno, por



medio de la administración de probióticos orales, y con ello reducir la aparición de enterocolitis necrosante, y la frecuencia de sepsis.²⁵⁻²⁷ Esta intervención se fundamenta en la hipótesis de utilizar mecanismos naturales de defensa para disminuir el riesgo de colonización por microorganismos patógenos que son la causa de eventos de infección nosocomial. Los probióticos han sido definidos por el Instituto Europeo de Ciencias Internacionales de la Vida como suplementos compuestos por microorganismos viables, no patógenos, los cuales cuando se ingieren en dosis correctas influyen benéficamente en la salud del huésped.²⁸ Éstos pueden resistir las condiciones del sistema digestivo y mejorar el balance en la microbiota intestinal.

Los probióticos más comúnmente usados son bacterias productoras de ácido láctico (LAB) no patógenas, resistentes a antibióticos. Las especies son: *Lactobacillus*, *Enterococcus spp.* y *Bifidobacterium*. Las bacterias probóticas con propiedades idóneas y con efecto clínico documentado son: *L. rhamnosus* cepa GG, *L. acidophilus*, *L. casei* cepas Shirota, *L. johnsonii* LJ1. La clasificación taxonómica y nomenclatura se basa en sus características morfológicas, fisiológicas, criterios bioquímicos y características genómicas. Su mecanismo de acción se basa en su capacidad de digerir carbohidratos; producción de sustancias antimicrobianas, ácidos grasos, amonio, peróxido de hidrógeno, inhibición competitiva de la adhesión bacteriana al epitelio intestinal, incremento de la actividad fagocítica, inducción de la producción de INF gama e IL-8, IL-12, la cual estimula los linfocitos Th1.²⁹

Los probióticos pueden ayudar a establecer una microbiota normal no patógena que prevenga la unión de bacterias patógenas en los enterocitos, por la producción local de productos microbicidas o bien alterar el pH luminal al producir ácidos grasos cortos volátiles, los cuales inhiben la proliferación de microorganismos patógenos.³⁰⁻³¹ Además la microbiota incrementa la producción de IgA y estimula la producción local de citocinas. A través de los receptores Toll like (TLRs) forman parte del sistema inmune innato y ayudan a regular el microambiente local. Un modelo animal de la cinética entre el uso de probióticos y colonización bacteriana en el tracto intestinal demostró que la colonización intestinal por bifidobacterias está presente ya a las 24 horas después de su ingestión y es casi del 100% a las 72 horas.^{31,32}

La administración de diferentes preparaciones de probióticos a recién nacidos, incluyendo prematuros, ha demostrado que son capaces de colonizar el intestino modificando la colonización por bacterias

patógenas; sin embargo no se identifican las bacterias que son reemplazadas y tampoco hay un seguimiento sobre la aparición de infecciones.³³⁻³⁵

Entre los estudios que emplean probióticos para disminuir la frecuencia de infecciones, se encuentra el de Lin y colaboradores, quienes demostraron que la administración profiláctica a recién nacidos de muy bajo peso, de una mezcla de probióticos de *Lactobacillus acidophilus* y *Bifidofacterium infantis* a una dosis de 125 mg/k/dosis en las tomas de leche materna, 2 veces al día hasta su egreso, redujo la incidencia de mortalidad y la presencia de enterocolitis en 7.8% ($p = 0.009$). La incidencia de sepsis confirmada con hemocultivo fue significativamente menor en el grupo de estudio ($p = 0.03$). Además disminuyó la incidencia de casos de enterocolitis necrosante (ECN) y los casos de enterocolitis estadio III.²⁵

Kitajima administró *Bifidobacterium breve* a más de 150 recién nacidos de peso muy bajo y demostró alto grado de colonización, sin efectos adversos atribuidos a los microorganismos administrados. Los efectos sobre la incidencia y gravedad de los episodios de ECN no se reportaron.²⁶

Dani aleatorizó a 585 neonatos de peso muy bajo en 12 UCINs en Italia para recibir *Lactobacillus CG* una vez al día a la dosis de 6 por 10⁹ UFC hasta su egreso; no hubo diferencia significativa entre sus variables principales de desenlace (infección de vías urinarias, sepsis o ECN).²⁷

En resumen, la evidencia actual sobre el uso y seguridad de la suplementación oral con probióticos en recién nacidos demuestra utilidad para reducir de forma significativa la incidencia de enterocolitis necrosante (RR 0.395 IC 95% 0.279-0.559), pero sin afectar la mortalidad o la presencia de sepsis. En cuanto a la seguridad de su uso no se han reportado efectos adversos como bacteremia, diarrea, intolerancia a la alimentación relacionada con la administración de probióticos en recién nacidos.³⁶

Se han reportado especies de *Lactobacillus* causantes de infecciones graves en adultos, niños y neonatos que no recibieron probióticos previamente.^{37,38} Estas infecciones incluyen bacteremia, sepsis, meningitis y endocarditis, destacando los factores predisponentes (catéter venoso central, cardiopatía congénita, inmunosupresión).³⁸

Un metaanálisis reciente sugiere que *Lactobacillus* es seguro y efectivo para el tratamiento de pacientes pediátricos, no neonatos, con diarrea aguda infecciosa.³⁹ Si bien raros, hay reportes donde se ha documentado la infección grave secundaria al uso de probióticos tanto en niños como en adultos (4 casos).⁴⁰

Conclusiones

Hipotéticamente, el uso de probióticos podría ser de utilidad para prevenir la colonización intestinal con microorganismos resistentes. *Lactobacillus casei* subespecies *rhamnosus*, el cual ha demostrado tener características ideales de prebiótico, es uno de los probióticos más empleados en recién nacidos y se ha observado que es capaz de colonizar el tracto gastrointestinal y previene la colonización por levaduras, sin presentar efectos secundarios.³⁴ El efecto de su administración

sobre la colonización del tracto gastrointestinal por otros microorganismos nosocomiales gastrointestinal aún no se ha evaluado.⁴¹⁻⁴³ Sin embargo, hacen falta ensayos clínicos para determinar la utilidad de los probióticos orales en recién nacidos, para recomendar su uso generalizado en los pacientes atendidos en las unidades de cuidados intensivos neonatales como una estrategia para abatir las infecciones nosocomiales.

Bibliografía

1. Bisson G, Neil O, Badaus J. *Extended spectrum beta lactamase-producing Escherichia Coli and Klebsiella species: Risk factors for colonization and impact of antimicrobial formulary interventions on colonization prevalence*. Infect Control Hosp Epidemiol 2002; 23: 254-260.
2. Baquero F, Negri MC, Morosini MI. *Antibiotic-selective environments*. CID 1998; 27: S5-11.
3. Díaz Ramos R, Solórzano Santos F, Padilla Barrón G y cols. *Infecciones nosocomiales. Experiencia en un hospital pediátrico de tercer nivel*. Salud Pública Méx 1999; 41: S12-17.
4. Departamento de Epidemiología. Registro 2006 Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional. Siglo XXI.
5. Karlowicz MG, Buescher ES, Surka AE. *Fulminant late-onset sepsis in a neonatal intensive care unit. 1988-1997, and the impact of avoiding empiric vancomycin therapy*. Pediatrics 2000; 106: 1387-1390.
6. Donskey CJ. *The role of the intestinal tract as a reservoir and source for transmission of nosocomial pathogens*. CID 2004; 39: 219-226.
7. Gray JE, Richardson DK, Mc Cormick MC. *Coagulase-negative staphylococcal bacteremia among very low birth weight infants: relation to admission illness severity, resource use and outcome*. Pediatrics 1995; 95: 225-230.
8. Peregrino BP, Villegas SR, Fortino SS, Miranda NG. *Cefalotina y amikacina para tratamiento de sepsis neonatal de adquisición nosocomial en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales*. Bol Med Hosp Infant Méx. 2004; 61: 394-401.
9. Cardero L, Raur R, Taylor D. *Enteric gram-negative bacilli bloodstream infections: 17 years experience in neonatal UCI*. Am J Infect Control 2004; 32(14): 189-195.
10. Eriksson M, Melen M, Myrback KE, Winbladh B, Zetterstrom R. *Bacterial colonization of newborn infants in a neonatal intensive care unit*. Acta Paediatr Scand 1982; 71: 779-783.
11. Liberati A, Brazzi L, Torri V. *Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials of Selective Decontamination of the Digestive Tract*. BMJ 1993; 307: 525-532.
12. Seppo S, Isolauri E. *Intestinal colonization microbiota and probiotics*. J Pediatr 2006; 149: 5115-5120.
13. International Human Genome Sequencing Consortium. *Initial sequencing and analysis of human genome*. Nature 2001; 409: 860-921.
14. Backhed F, Ley RE, Sonnenburg JL. *Host bacterial mutualism in the human intestine*. Science 2005; 307: 1915-1920.
15. Grunlund MM, Arvilummi H, Kero P. *Importance of intestinal colonization in the maturation of humoral immunity in early infancy: a prospective follow-up study of healthy infants aged 0-6 months*. Arch Dis Child 2000; 83: F186-192.
16. Harmsen HJ, Wiedebuer-Velou AC, Raung GC, Wagendorp A. *Analysis of intestinal flora development in breast-fed and formula-feeding by using molecular identification and detection methods*. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2000; 30: 61-67
17. Hoy CM. *The role of infection in necrotizing enterocolitis*. Rev Med Microbiol 2002; 121-129.
18. Saiman L, Ludington E, Pfaller M, et al. *Risk factors for candidemia in neonatal intensive care unit patients. The National Epidemiology of Mycosis Survey Study Group*. Pediatr Infect Dis J 2000; 19: 319-324.
19. Benjamin DK, Stoll BJ, Fanaroff AA. *Neonatal candidiasis among extremely low birth weight infants: risk factors, mortality rates, and neurodevelopmental outcomes at 18 to 22 months*. Pediatrics 2006; 117: 84-92.
20. Saiman L, Ludington E, Dawson JD, et al. *Risk factors for Candida species colonization of neonatal intensive care unit patients*. Pediatr Infect Dis J 2001; 20: 1119-1124.
21. Haung YC, Li CC, Lin TY, et al. *Association of fungal colonization and invasive disease in very low birth weight infants*. Pediatr Infect Dis J 1998; 17: 89-92.
22. Donstkey CJ. *Antibiotic Regimens and Intestinal Colonization with Antibiotic-Resistant Gram-Negative Bacilli*. CID 2006; 43: S62-69.
23. Bonnet M, Kullberg B, van Dalen R, Girbes J, Hoepelman M. *Selective digestive decontamination in patients in intensive care*. JAC 2000; 46: 351-362.

24. Jonge E, Schultz M, Spanjard L, et al. *Effects of selective decontamination of digestive tract on mortality and acquisition of resistant bacteria in intensive care: a randomized controlled trial*. Lancet 2003; 362: 1011-1016.
25. 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: 1-4.
26. Kitajima H, Sumida Y, Tanaka R, et al. *Early administration of *Bifidobacterium breve* to preterm infants: randomized controlled trial*. Arch Dis Child Fetal Neonatal 1997; 70: F101-F107.
27. Dani C, Bradaroli R, Bertini G, Martelli E. *Probiotics feeding in prevention of urinary tract infection, bacterial sepsis and necrotizing enterocolitis in preterm infants*. Biol Neonate 2002; 82: 103-108.
28. Salminen S, Bouley C, Bouton RM, et al. *Functional food science and gastrointestinal physiology and function*. Br J Nutr 1998; S147-171.
29. Que JU, Caset SW, Hetge DJ. *Factor responsible for increased susceptibility of mice to intestinal colonization after treatment with streptomycin*. Infect Immun 1986; 53: 116-123.
30. Millar M, Wilkes M. *Probiotics for preterm infants?* Arch Dis Child Fetal Neonatal 2003; 88: F354-F358.
31. Rakoff-Nahm S, Paglino J. *Recognition of commensal microflora by toll-like receptor is required for intestinal homeostasis*. Cell 2004; 118: 229-241.
32. Caplan MS, Miller R, Kaup S, Russell T, et al. *Bifidobacterial Supplementation Reduces the Incidence of Necrotizing Enterocolitis in a Neonatal Rat Model*. Gastroenterology 1999; 117: 577-583.
33. Petschowr BW, Figueroa R, Harris CL, et al. *Effects of feeding an infant formula containing *Lactobacillus GG* on the colonization of the intestine: a dose response study in healthy infants*. J Clin Gastroenterol 2005; 39: 786-790.
34. Manzoni P, Mostert M, Leonessa L, Priolo C, Farina D. *Oral supplementation with *Lactobacillus casei* subspecies rhamnosus prevents enteric colonization by *Candida* species in preterm neonates: a Randomized Study*. CID. 2006; 42: 1735-1742.
35. Agarwal R, Sharma N, Chaudhry R, Deorari A. *Effects of oral *Lactobacillus GG* on enteric microflora in low-birth-weight neonates*. J Pediatrc Gastroenterol Nutr 2003; 36: 397-402.
36. Hammerman C, Kaplan M. *Probiotics and neonatal intestinal infection*. Curr Opin Infect Dis 2006; 19: 277-282.
37. Saxelin M, Chuang NH, Chassy B, et al. *Lactobacilli and bacteremia in Southern Finland, 1892-1992*. CID 1996; 22: 564-565.
38. Broughton RA, Grober WG, Haffar AA. *Neonatal Meningitis due to *Lactobacillus**. Pediatr Infect Dis J 1983; 2: 282-384.
39. Van Neil CW, Feudtner C, Garrison MM. *Lactobacillus therapy for acute infectious diarrhea in children: a meta-analysis*. Pediatrics 2002; 109: 678-684.
40. Land MH, Rouster K, Woods CR, et al. *Lactobacillus sepsis associated with probiotic therapy*. Pediatrics 2005; 115: 178-181.
41. Petschowr BW, Figueroa R, Harris C, Beck L. *Effects of feeding and Infant formula containing *Lactobacillus GG* on the colonization of the intestine. A dose-response study in healthy infants*. J Clin Gastroenterol 2005; 39: 786-790.
42. Alander M, Satokari R, Korpela R, Saxelin M, Vilpponen T. *Persistente of colonization of human colonic mucosa by a probiotic strain, *Lactobacillus rhamnosus* GG, after oral consumption*. Appl Environ Microbiol 1999; 65: 351-354.
43. Gopal P, Prasad J, Smart J, Gill H. *In vitro adherence properties of *Lactobacillus rhamnosus* DR, and *Bifidobacterium lactis* DR10 strains and their antagonistic activity against an enterotixigenic *Escherichia coli**. Int J Food Microbiol 2001; 65: 207-216.