

# ¿ Son útiles los probióticos, se emplean los que han demostrado su eficacia y de modo adecuado ?



**Javier González de Dios**

Servicio de Pediatría. Hospital General Universitario de Alicante  
Universidad Miguel Hernández. Alicante  
Co-director de “Evidencias en Pediatría”



**IV WORKSHOP Probióticos, Prebióticos y Salud:  
Evidencia científica**

**Madrid, 31 enero 2013**

# Declaración de conflictos de interés

No tengo ninguna vinculación con la industria farmacéutica, ni he participado en ningún estudio sobre probióticos

Soy miembro del Grupo de Trabajo de Pediatría Basada en la Evidencia y co-director de la revista Evidencias en Pediatría

En función de esas dos vinculaciones, he elaborado esta ponencia, fundamentado en el paradigma de la medicina basada en pruebas



# Objetivos

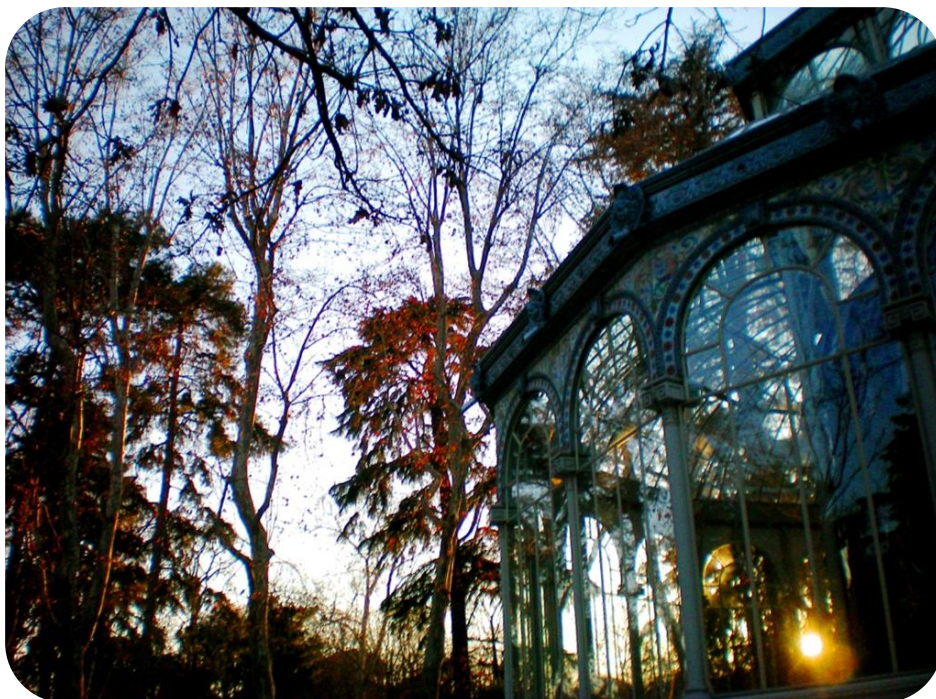
## ❖ OBJETIVO GENERAL:

Intentar ofrecer NIVELES DE EVIDENCIA y GRADOS DE RECOMENDACIÓN a la pregunta clínica expuesta

## ❖ OBJETIVO ESPECÍFICOS:

- Encontrar la respuesta mediante el paradigma de la MBE a la relación entre probióticos y enterocolitis necrotizante
- Ofrecer recomendaciones para la PRÁCTICA CLÍNICA
- Ofrecer recomendaciones para la INVESTIGACIÓN

# Estado de la cuestión



# Probióticos e investigación

- **Definición:** “live microorganisms that confer a health benefit on the host when administered in adequate amounts”
- **Tipos:** Nomenclatura como género, especie y cepa  
Más utilizados: *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* (y mezclas)
- **Mecanismo de acción:** beneficios inmunológicos y no inmunológicos en la interacción entre la microbiota del intestino y el huésped.  
Implicaciones son específicas de cepa
- **Comercialización:** principalmente como fortificación de alimentos  
Marco de la Normativa europea sobre alimentos funcionales y condiciones de etiquetado mínimo.

# Probióticos y aplicaciones clínicas

## ■ Patología gastroenterológica:

- ✓ **Diarrea:** tto diarrea infecciosa y prevención diarrea postantibiótica y nosocomial
- ✓ **Enterocolitis necrotizante**
- ✓ **Enfermedad inflamatoria intestinal:** colitis ulcerosa y reservoritis
- ✓ **Síndrome de intestino irritable**
- ✓ **Estreñimiento funcional**
- ✓ **Encefalopatía hepática**

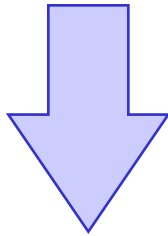
## ■ Otras patologías:

- ✓ **Enfermedades alérgicas:** principalmente, dermatitis atópica
- ✓ Otras entidades más anecdóticas

# Probióticos y MBE

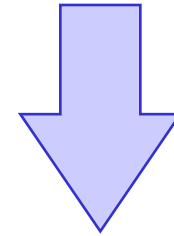


**¿Es la medicina basada en pruebas un nuevo paradigma científico?**



**Paradigma ANTIGUO**

*(medicina “autoritaria”)*



**Paradigma NUEVO**

*(medicina “con autoridad”)*

***La M.B.E. intenta resolver de la mejor forma posible la ecuación entre lo “deseable, lo posible y lo apropiado” en un entorno sembrado de incertidumbre, variabilidad en la práctica clínica, sobrecarga de información, aumento de demanda y limitación de recursos***

# ¿Medicina basada en pruebas?

**Paso 2: BÚSQUEDA**



**TEORÍA**



**Paso 3: VALORACIÓN**



**Paso 1: PREGUNTA**



**PRÁCTICA**



**Paso 4: APLICABILIDAD**

**Paso 5: ADECUACIÓN**

**“La MBE pretende aportar más ciencia al arte de la medicina”**

# Centrando el debate en probióticos...

## Probióticos y enterocolitis necrotizante

¿ To NEC or not to NEC ?

¿ Y si en lugar de “probiótico” se llamará “probioticozumab” ?

¿ Cuántas pruebas científicas más son necesarias para salvar vidas?

# Pregunta



**GTPBE**  
Grupo de Trabajo  
de Pediatría Basada  
en la Evidencia

# Elementos básicos pregunta....

1. El tipo de **P**aciente o problema de interés:  
Prematuro < 1500 g
2. La **I**ntervención, **E**xposición o prueba a evaluar:  
Probióticos
3. La intervención, exposición o prueba a **C**omparar:  
No probióticos
4. La variable de medición de resultado**O**:  
Muerte, NEC grave, otras
5. El **T**iempo de valoración:  
¿ Ingreso en UCIN?

**PEcOt**

# Algunos comentarios sobre apartados PEcOt

El tipo de **P**aciente o problema de interés:

Prematuro  $\leq 32$  SG:

< 1500 g

< 1000 g

La **I**ntervención, **E**xposición o prueba a evaluar:

Probióticos:

¿Qué tipo?

¿A qué dosis?

¿Cuándo y cuánto tiempo?

# Algunos comentarios sobre apartados PEcOt

## La variable de medición de resultado ○

Corto plazo:

Muerte (general o por NEC)

NEC (no grave o grave)

Tolerancia digestiva

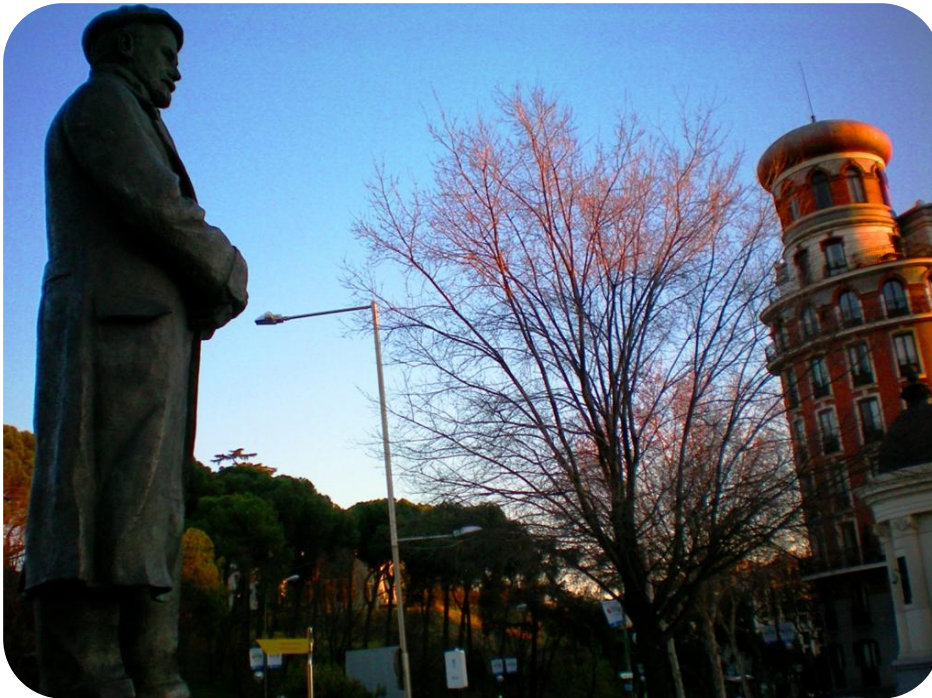
Sepsis

Largo plazo:

Alteraciones inmunológicas

Alteraciones neurodesarrollo

# Búsqueda



# Palabras clave de PEcOt....

El tipo de **P**aciente o problema de interés:

*infant, preterm OR infant, low birthweight*

La **I**ntervención, **E**xposición o prueba a evaluar:

*probiotics*

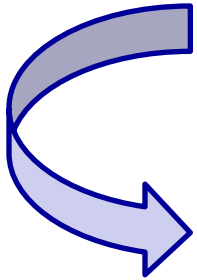
La variable de medición de resultado**O**

*death OR enterocolitis, necrotizing OR  
sepsis*

## ... y tipo de estudio

**Ensayo clínico**

*aleatorizado o cuasi-aleatorizado*



**Revisiones sistemáticas**

*con o sin metanálisis*

**Otros tipos de estudios de potencial interés**

*editoriales, artículos de opinión,...*

# Fuentes de información

## Fuentes Terciarias

*TRIP database*

*Cochrane Collaboration*

## Fuentes Secundarias

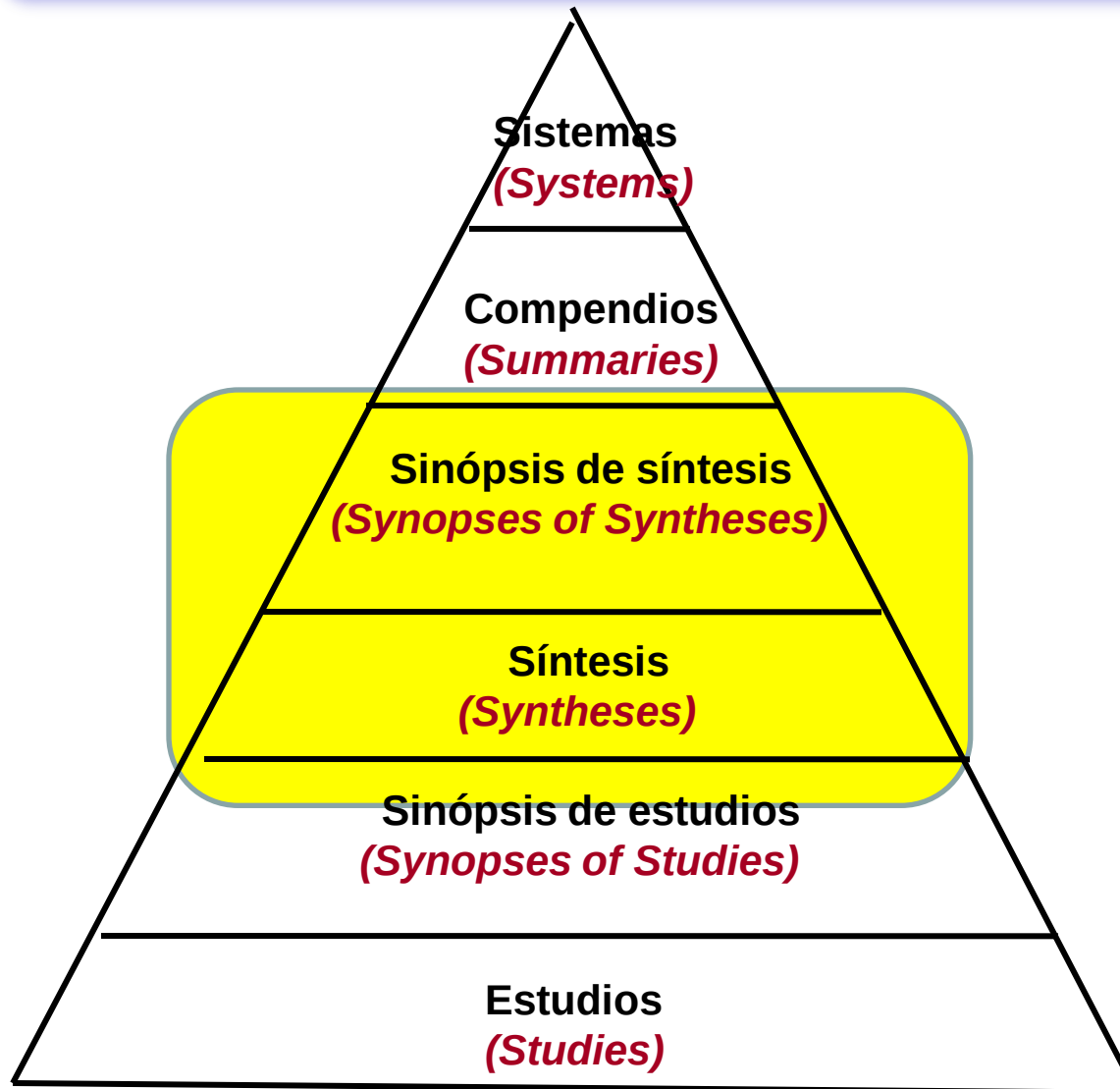
*Internacionales: PubMed*

*Nacionales: IME, IBECS, MEDES*

## Fuentes Primarias

*Referencias de artículos fundamentales*

# La pirámide del conocimiento de las “6S”



| SATD                                                         |
|--------------------------------------------------------------|
| Guías de práctica clínica<br>y libros con<br>metodología MBE |
| Revistas secundarias;<br>DARE                                |
| Revisiones sistemáticas                                      |
| Revistas secundarias                                         |
| Originales publicados<br>en revistas                         |

# Limitadores

**Idioma**

*No*

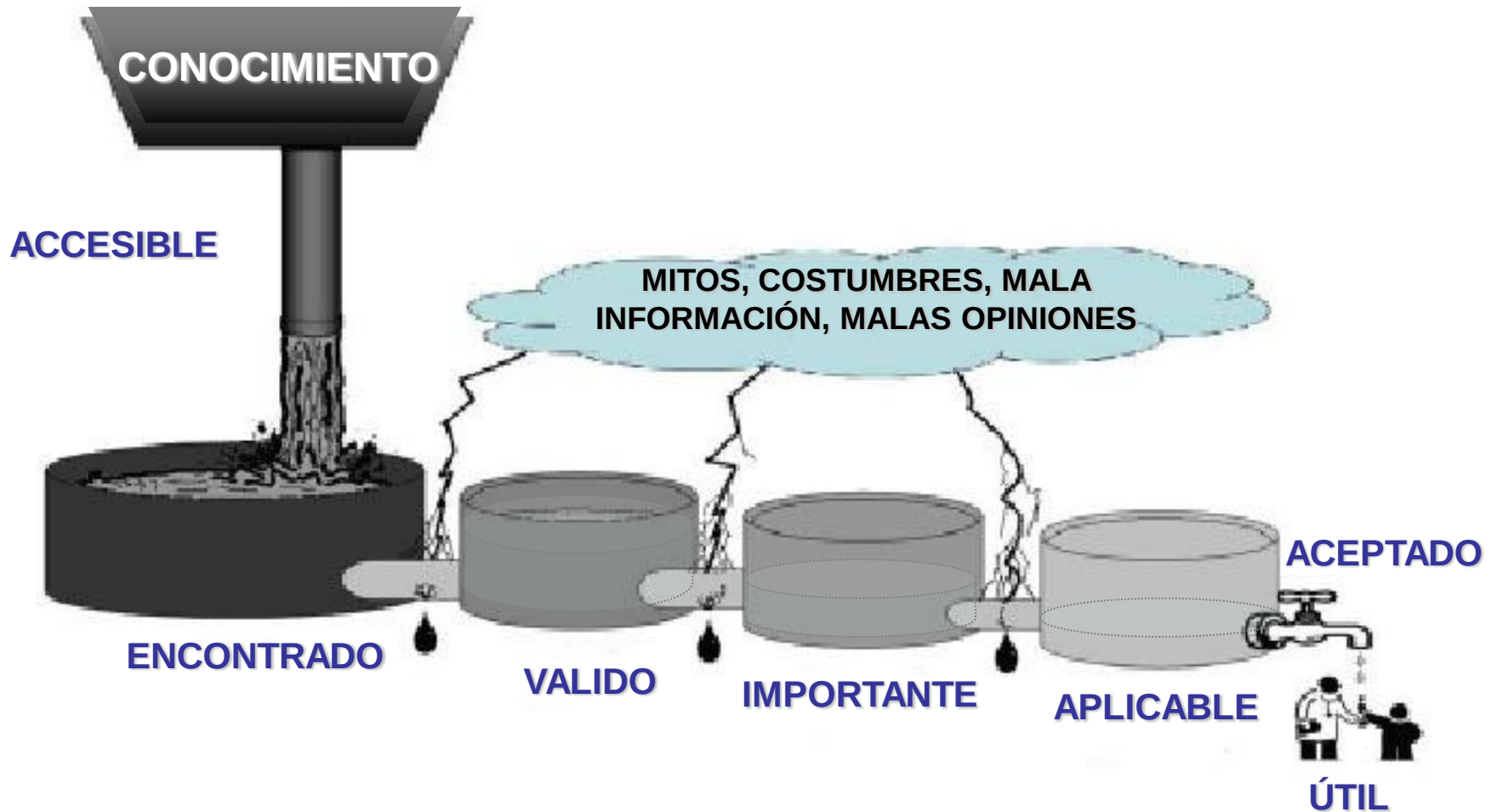
**Tiempo**

*No (principalmente últimos 5 años)*

# Valoración



# Flujo del conocimiento



# Artículos clave

## ***Deshpande G et al.***

- *Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm neonates with very low birthweight: a systematic review of randomized controlled trials. **Lancet.** 2007; 369: 1614-20.*
- *Update meta-analysis of probiotics for preventing necrotizing enterocolitis in preterm neonates. **Pediatrics.** 2010 ;125:921-30*

**Perth, Australia**

# Artículos clave

***AlFaleh K et al.***

- *Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants.*  
***Cochrane Database Syst Rev. 2008 ;(1):CD005496***
- *Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants.*  
***Cochrane Database Syst Rev. 2011;(3):CD005496***

**Riyadh, Arabia Saudí**

| Autor, año                                                            | Población             | Exposición                     | Outcome(s)                                 | Búsqueda                                                                              | ECA (niños)            | Criterios calidad |
|-----------------------------------------------------------------------|-----------------------|--------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|-------------------|
| <b>Barclay, 2007</b><br>Reino Unido                                   | ≤ 32 SG o<br>< 1500 g | Probióticos                    | Mortalidad<br>NEC<br>Otros                 | Medline (1966-2006)<br>CINAHL (1982-006)<br>WoS , Ref. congresos                      | 5 ECA<br>(1267 niños)  | Si                |
| <b>Deshpande, 2007</b><br>Australia                                   | ≤ 32 SG o<br>< 1500 g | Probióticos                    | Mortalidad<br>NEC<br>Otros                 | CENTRAL (2006)<br>Medline (1966-2006)<br>Embase (1980-2006)<br>CINAHL, Ref. congresos | 7 ECA<br>(1393 niños)  | Si                |
| <b>AlFaleh, 2008</b><br>Arabia Saudí                                  | ≤ 36 SG o<br>< 2500 g | Probióticos                    | NEC grave<br>Sepsis<br>Mortalidad<br>Otros | CENTRAL (2006)<br>Medline (1966-2006)<br>Embase (1980-2006)<br>Ref. congresos         | 11 ECA<br>(1425 niños) | Si                |
| <b>Szajewska, 2010</b><br>Polonia, Italia,<br>Holanda, USA            | ≤ 36 SG o<br>< 2500 g | Bifidobacterium<br>animalis sp | Mortalidad<br>NEC<br>Colonización<br>Otros | CENTRAL (2008)<br>Medline (1966-2008)<br>Ref. congresos                               | 4 ECA<br>(324 niños)   | Si                |
| <b>Deshpande, 2010</b><br>Australia                                   | ≤ 33 SG o<br>< 1500 g | Probióticos                    | Mortalidad<br>NEC<br>Otros                 | Medline (1966-2009)<br>Embase (1980-2009)<br>CINAHL, Ref. congresos                   | 11 ECA<br>(2176 niños) | Si                |
| <b>AlFaleh, 2010</b><br>Arabia Saudí                                  | ≤ 36 SG o<br>< 2500 g | Probióticos                    | NEC grave<br>Sepsis<br>Mortalidad<br>Otros | CENTRAL (2010)<br>Medline (1966-2010)<br>Embase (1980-2010)<br>Ref. congresos         | 17 ECA<br>(2842 niños) | Si                |
| <b>Mihatsch 2012</b><br>Alemania, Suiza,<br>Hungría, Croacia,<br>etc. | ≤ 33 SG o<br>< 1500 g | Probióticos                    | NEC grave<br>Sepsis<br>Mortalidad<br>Otros | CENTRAL (2010)<br>Medline (1966-2010)<br>Embase (1980-2010)<br>Ref. congresos         | 15 ECA                 | Si                |
| <b>Wang, 2012</b><br>China                                            | ≤ 33 SG o<br>< 1500 g | Probióticos                    | NEC grave<br>Sepsis<br>Mortalidad          | Medline (1966-2011)<br>Embase (1980-2011)<br>CBM (1985-2011)                          | 20 ECA<br>(3816 niños) | Si                |

# CONSORT para ensayos clínicos



# CONSORT

TRANSPARENT REPORTING of TRIALS

**Support CONSORT**

Search:

Go

[Home](#)

[CONSORT Statement](#)

[Extensions](#)

[About CONSORT](#)

[Resources](#)

[News](#)

## Contact us

Your comments, questions and ideas are welcome

## EQUATOR Network



Resources for reporting health research studies



## Welcome to the CONSORT Statement Website

CONSORT, which stands for Consolidated Standards of Reporting Trials, encompasses various initiatives developed by the CONSORT Group to alleviate the problems arising from inadequate reporting of randomized controlled trials (RCTs).

The main product of CONSORT is the [CONSORT Statement](#), which is an evidence-based, minimum set of recommendations for reporting RCTs. It offers a standard way for authors to prepare reports of trial findings, facilitating their complete and transparent reporting, and aiding their critical appraisal and interpretation.

The CONSORT Statement comprises a 25-item [checklist](#) and a [flow diagram](#), along with some brief descriptive text. The checklist items focus on reporting how the trial was designed, analyzed, and interpreted; the flow diagram displays the progress of all participants through the trial.

Considered an evolving document, the CONSORT Statement is subject to periodic changes as new evidence emerges. This

## News

### Instructions for Authors of UK NIHR Health Technology Assessment programme (HTA) reports

The UK HTA programme has released a guidance and resources for authors. It provides very specific requirements on reporting and refer very clearly to the use of appropriate guidelines, including CONSORT. [Read more](#)

### CONSORT Translations

Several translations of the CONSORT 2010 statement are

# PRISMA para revisiones sistemáticas



## PRISMA

TRANSPARENT REPORTING of SYSTEMATIC REVIEWS and META-ANALYSES

[Home](#) | [News](#) | [The PRISMA Statement](#) | [History](#) | [Endorsing PRISMA](#)

### Welcome to the PRISMA Statement website

PRISMA stands for Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses. It is an evidence-based minimum set of items for reporting in systematic reviews and meta-analyses.

The aim of the PRISMA Statement is to help authors improve the reporting of systematic reviews and meta-analyses. We have focused on randomized trials, but PRISMA can also be used as a basis for reporting systematic reviews of other types of research, particularly evaluations of interventions. PRISMA may also be useful for critical appraisal of published systematic reviews, although it is not a quality assessment instrument to gauge the quality of a systematic review.

The PRISMA Statement consists of a 27-item [checklist](#) and a four-phase [flow diagram](#). It is an evolving document that is subject to change periodically as new evidence emerges. In fact, the PRISMA Statement is an update and expansion of the now-out dated QUOROM Statement. This website contains the current definitive version of the PRISMA Statement.

We invite readers to comment on the PRISMA Statement by [contacting us](#).

The [PRISMA Explanation and Elaboration document](#) explains and illustrates the principles underlying the PRISMA Statement. It is strongly recommended that it be used in conjunction with the PRISMA Statement.

PRISMA is part of a broader effort, to improve the reporting of different types of health research, and in turn to improve the quality of research used in decision-making in healthcare.



PRISMA Statement

### PRISMAStatement

**PRISMAStatement** Doug Altman & @GinnyBarbour says we don't need more evidence of poor reporting, we know it's bad, let's do something about it.  
[#equatorACT](#)  
19 days ago · [reply](#) · [retweet](#) · [favorite](#)

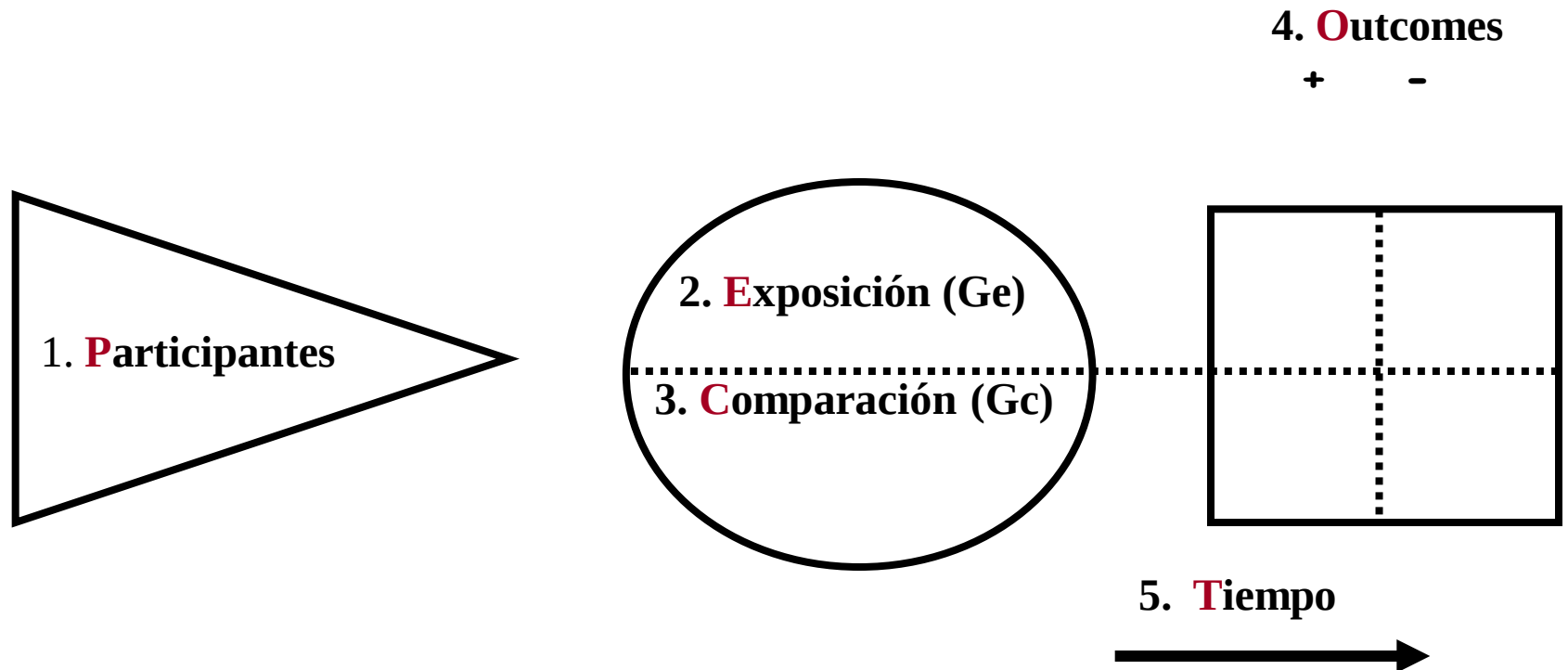
**PRISMAStatement** Hey PRISMA followers - the largest network of Canadian knowledge synthesis researchers is now on twitter - follow @KSCanadaNetwork now!  
33 days ago · [reply](#) · [retweet](#) · [favorite](#)

**KSCanadaNetwork** National KS Canada Network Research Symposium "Hospital-based Health Technology Assessments (HTA) for Decision-makers" Registration NOW OPEN!  
33 days ago · [reply](#) · [retweet](#) · [favorite](#)

**KSCanadaNetwork** Register for the KS Canada Research Symposium taking place on November 19 at the Ottawa Hospital General Campus at [KSCanada.ca](#)  
33 days ago · [reply](#) · [retweet](#) · [favorite](#)

# GATE

## Generic Appraisal Tool for Epidemiology (Rod Jackson)



**Valoración crítica con dibujos: los 5 elementos de PEcOt**



| Autor,<br>año, país                                     | Resultados principales<br>RR (IC95%)                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Comentarios                                                                                                                                                                                                                       |
|---------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Barclay, 2007</b><br>Reino Unido                     | Revisión cualitativa de 5 ECA (Dani, 2002; Costalos, 2003; Lin, 2005; Bin-Nun, 2005; Mazoni, 2006)<br>Todos encuentran menos NEC grave, pero con significación estadística sólo en 2 ECA.<br>Todos encuentran menos mortalidad, , pero con significación estadística sólo en 2 ECA.                                       | No revisión cuantitativa (metanálisis) por heterogeneidad tipo probióticos y modo de uso.<br><br>No conflictos de interés.                                                                                                        |
| <b>Deshpande, 2007</b><br>Australia                     | En grupo probióticos menos frecuente NEC grave ( <b>RR 0,36; IC95% 0,20-0,65</b> ) y mortalidad por cualquier causa ( <b>RR 0,47; IC95% 0,30-0,73</b> ).<br>Menos tiempo para alcanzar alimentación enteral total: DME - 2,74 días, IC95% -4,98 a -0,51.<br>No diferencias en riesgo de sepsis: RR 0,94; IC95% 0,74-1,20. | El NNT para evitar el caso de un NEC es 25 (IC95% 17-50).<br>El NNT para evitar un caso de muerte por cualquier causa es 20 (IC95% 12-50).<br>Test de heterogeneidad ( $I^2$ ) no significativo.<br><br>No conflictos de interés. |
| <b>AlFaleh, 2008</b><br>Arabia Saudí                    | En grupo probióticos menos frecuente NEC grave ( <b>RR 0,32; IC95% 0,17-0,60</b> ) y mortalidad por cualquier causa ( <b>RR 0,43; IC95% 0,25-0,75</b> ).<br>No diferencias en riesgo de sepsis (RR 0,93; IC95% 0,73-1,19).                                                                                                | Test de heterogeneidad ( $I^2$ ) no significativo.<br><br>No conflictos de interés.                                                                                                                                               |
| <b>Szajewska, 2010</b><br>Polonia, Italia, Holanda, USA | En grupo B. lactalis no diferencias en NEC grave ( <b>RR 0,53; IC95% 0,16-1,83</b> ) , riesgo de sepsis (RR 0,60; IC95% 0,07-5,20) y uso de antibióticos (RR 0,67; IC95% 0,28-1,62)                                                                                                                                       | Test de heterogeneidad ( $I^2$ ) no significativo.<br><br>Estudio financiado por Nestlé Nutrition Institute.                                                                                                                      |

| Autor,<br>año                                                   | Resultados principales<br>RR (IC95%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Comentarios                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Deshpande, 2010</b><br>Australia                             | <p>En grupo probióticos menos frecuente NEC grave (<b>RR 0,35; IC95% 0,23-0,55</b>) y mortalidad por cualquier causa (<b>RR 0,42; IC95% 0,29-0,62</b>).</p> <p>Menos tiempo para alcanzar alimentación enteral total: DME - 5,03 días, IC95% -5,62 a -4,44.</p> <p>No diferencias en riesgo de sepsis: RR 0,98; IC95% 0,81-1,18.</p> | <p>El análisis secuencial de los ensayos indica que se disminuye en un 30% la incidencia de NEC. Test de heterogeneidad (I<sup>2</sup>) no significativo. Sesgo de publicación improbable.</p> <p>No conflictos de interés.</p>                                                                                                            |
| <b>AlFaleh, 2010</b><br>Arabia Saudí                            | <p>En grupo probióticos menos frecuente NEC grave (<b>RR 0,35; IC95% 0,24-0,52</b>) y mortalidad por cualquier causa (<b>RR 0,40; IC95% 0,27-0,60</b>).</p> <p>No diferencias en riesgo de sepsis (RR 0,90; IC95% 0,76-1,07.)</p>                                                                                                    | <p>Test de heterogeneidad (I<sup>2</sup>) no significativo.</p> <p>No conflictos de interés.</p>                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Mihatsch 2012</b><br>Alemania, Suiza, Hungría, Croacia, etc. | <p>Análisis de los diferente probióticos, de forma individualizada y en combinación, respecto a NEC grave, mortalidad , sepsis y alimentación enteral.</p> <p>Aunque no suficiente nivel de evidencia para el uso rutinario de probióticos en prematuros, se justificaría su uso en caso de alta incidencia de NEC en la UCIN.</p>   | <p>No conflictos de interés.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Wang, 2010</b> <sup>2</sup><br>China                         | <p>En grupo probióticos menos frecuente NEC grave (<b>RR 0,33; IC95% 0,24-0,46</b>) y mortalidad por cualquier causa (<b>RR 0,56; IC95% 0,43-0,73</b>).</p> <p>No diferencias en riesgo de sepsis: RR 0,90; IC95% 0,71-1,15.</p>                                                                                                     | <p>El análisis de subgrupos por tipo de probióticos (Bifidobacteria -8 ECA-, Lactobacillus -4 ECA-y combinación) -6ECA-) es consistente para disminución de NEC y mortalidad (no en Bifidobacteria).</p> <p>Test de heterogeneidad (I<sup>2</sup>) no significativo. Sesgo de publicación improbable.</p> <p>No conflictos de interés.</p> |



**VAlidez**

**Relevancia o importancia**

**Aplicabilidad**



# Evidencias en Pediatría

Artículo Valorado Críticamente

## **La administración temprana de suplementos de probióticos en pretérminos de muy bajo peso al nacer podría disminuir el riesgo de padecer enterocolitis necrotizante**

Vicente Ibáñez Pradas. Servicio de Cirugía Pediátrica, Hospital General de Castellón. Castellón (España). Correo electrónico: [ibanez\\_vic@hotmail.com](mailto:ibanez_vic@hotmail.com)

César García Vera. Pediatría Centro de Salud "Sagasta-Ruiseñores". Zaragoza (España). Correo electrónico: [cgarciav@wanadoo.es](mailto:cgarciav@wanadoo.es)

Términos clave en inglés: probiotics; administration & dosage; metabolism; therapeutic use; enteral nutrition; enterocolitis; necrotizing; etiology; mortality; prevention & control; gestational age; infant newborn; infant premature; infant very low birth weight; meta-analysis

Términos clave en español: probióticos; administración y dosificación; metabolismo; uso terapéutico; nutrición enteral; enterocolitis necrotizante; etiología, mortalidad, prevención y control; edad gestacional; recién nacido; prematuro; prematuro de muy bajo peso al nacer; metanálisis

Fecha de recepción: 5 de agosto de 2007

Fecha de aceptación: 16 de agosto de 2007

Fecha de publicación: 1 de septiembre de 2007

Evid Pediatr. 2007; 3: 75      doi: [vol3/2007\\_numero\\_3/2007\\_vol3\\_numero3.17.htm](https://doi.org/10.1016/S1695-4125(07)70031-7)

# EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas

[www.evidenciasenpediatria.es](http://www.evidenciasenpediatria.es)

## Artículos valorados críticamente

### En recién nacidos prematuros los probióticos disminuyen el riesgo de muerte y de desarrollar enterocolitis necrosante

Cuello García CA<sup>1</sup>, González de Dios J<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Centro de Medicina Basada en Evidencia del Tecnológico de Monterrey (México).

<sup>2</sup>Departamento de Pediatría. Hospital General Universitario de Alicante (España).

Correspondencia: Carlos Alberto Cuello García, [carlos.cuello@itesm.mx](mailto:carlos.cuello@itesm.mx)

**Palabras clave en inglés:** probiotics; systematic review; newborn, premature; necrotizing enterocolitis: prevention and control; mortality.

**Palabras clave en español:** probióticos; revisión sistemática; recién nacido prematuro; enterocolitis necrosante: prevención y control; mortalidad.

Fecha de recepción: 25 de abril de 2011 • Fecha de aceptación: 6 de junio de 2011

Fecha de publicación en Internet: 15 de junio de 2011

Evid Pediatr. 2011;7:58.

# La polémica en la literatura...

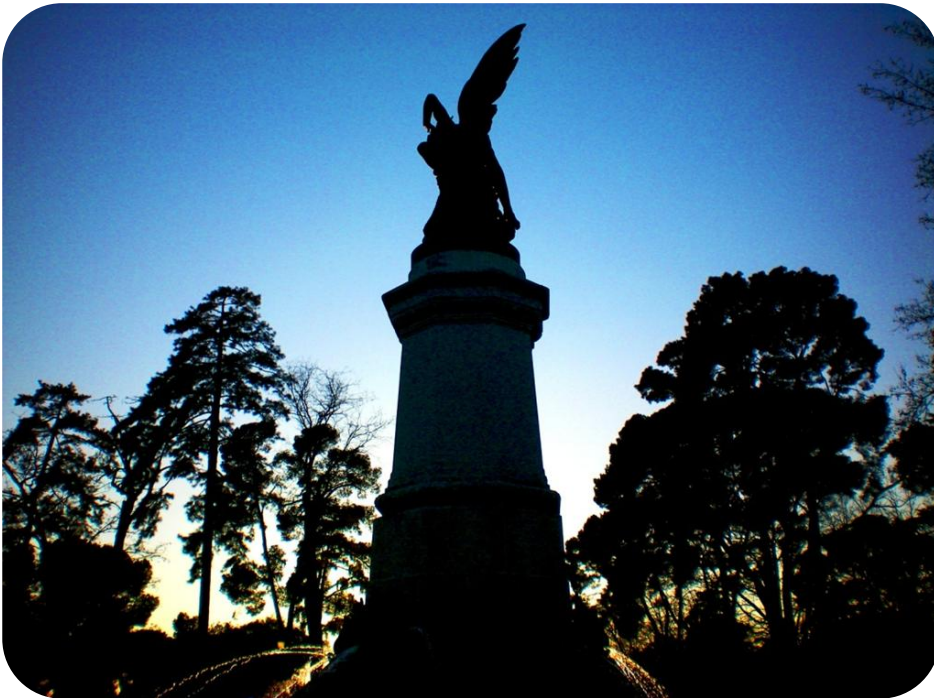
## **YES, of course:**

- Deshpande GC et al. Evidence-based guidelines for use of probiotics in preterm neonates. **BMC Medicine**. 2011;9:92
- AlFaleh K et al. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. **Cochrane Database Syst Rev**. 2011;(3):CD005496

## **NO, be careful:**

- Mihatsch WA. What is the power of evidence recommending routine probiotics for necrotizing enterocolitis prevention in preterm infants. **Curr Opin Clin Nutr Metab Care**. 2011;14:302-6
- Millar M et al. Should the use of probiotics in the preterm be routine?. **Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed**. 2012;97:F70-74

# Aplicabilidad



# De la validez interna a la externa

## **De la validez interna:**

**¿son correctas las conclusiones del estudio para los pacientes que están siendo estudiados?**

Para conseguir una buena calidad se deben minimizar los:

Errores aleatorios: por azar

Errores sistemáticos (o sesgos)

## **A la validez externa:**

**¿son aplicables las conclusiones del estudio para mis pacientes?**

Cada estudio está condicionado por sus elementos básicos: población, exposición, comparación, *outcomes* (efectos o resultados) y tiempo de seguimiento (**PEcOt**).

## 5 conceptos esenciales...

- ✓ Nos interesa más la **diferencia clínicamente importante** que la diferencia clínicamente significativa
- ✓ Muera la “p”, **viva el intervalo de confianza**
- ✓ No caer en el **fundamentalismo metodológico** ni en el **autoritarismo dogmático** que va de la “Roma galénica” a la “Oxford cochranaiana”
- ✓ **Nada hay menos “evidente”** que la medicina basada en la evidencia
- ✓ Poner **un poco más de “ciencia”** en el “arte” de la medicina...

## Conclusiones: del grupo “YES, OF COURSE”

- ✓ Toda la literatura es consistente en que los probióticos disminuyen la incidencia de NEC grave y de mortalidad en prematuros < 1500 gramos.
- ✓ Datos estadísticamente significativos y clínicamente importantes que implican considerar fuertemente el uso habitual de probiótico en las UCI neonatales.
- ✓ Existen preocupaciones sensatas, aunque con escasas pruebas que lo soporten, sobre la seguridad y efectos a largo plazo de los probióticos.
- ✓ El uso “rutinario” de probióticos no significa el uso “ciego” de los mismos, sino que se debe monitorizar (ya realizado en algún país).

## Conclusiones: del grupo “NO, BE CAREFUL”

- ✓ El tratamiento con probióticos no es una intervención homogénea, y es conocido que se debe considerar un efecto dependiente del tipo de género, especie y cepa.
- ✓ Los metanálisis actuales pueden sobreestimar el efecto particular de cada cepa de probiótico particular.
- ✓ Los datos actuales deben ser confirmados con un ECA multicéntrico de calidad con diseño adecuado para un tipo concreto de probiótico, dosis, intervalo y duración del tratamiento.

# Adecuación



# Modelo actual de toma de decisiones...

Estado clínico y circunstancias

**BENEFICIOS**

**RIESGOS**

**COSTES**

**PACIENTES**

**MÉDICO**

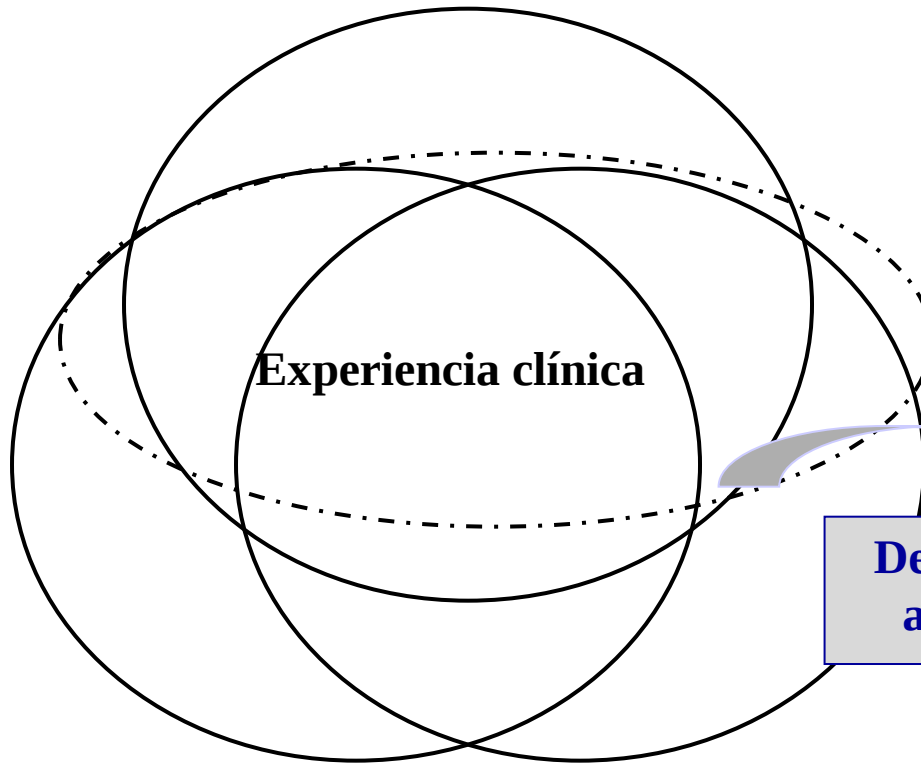
**INDUSTRIA**

Experiencia clínica

**Del uso individual (MBE)  
al uso colectivo (ASBE)**

**Pruebas procedentes  
de la investigación**

**Preferencia y acciones  
de los pacientes**

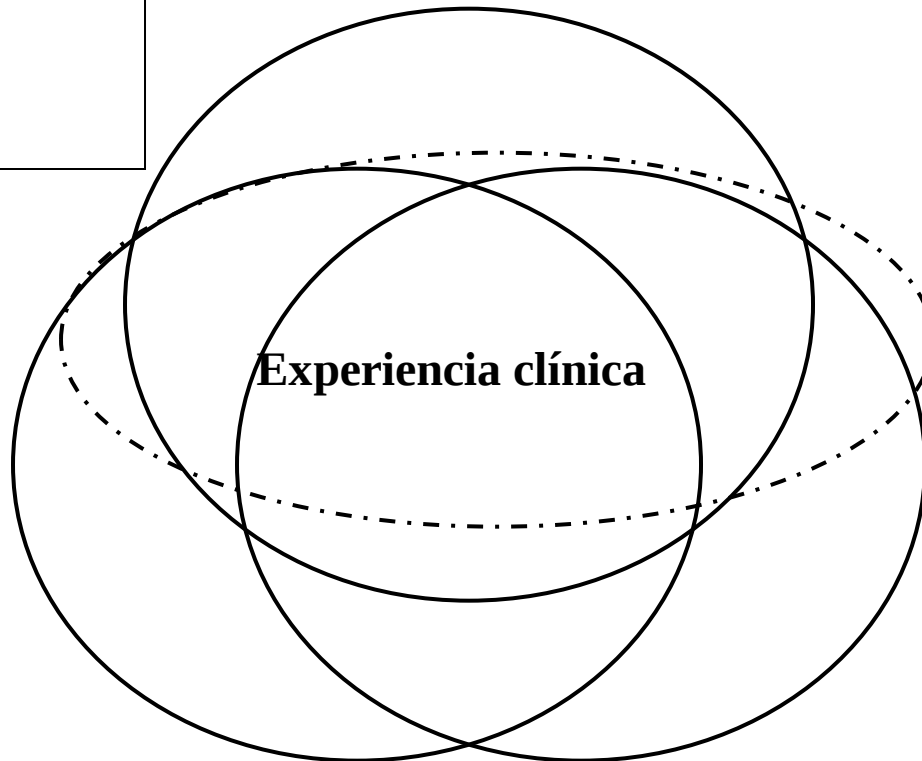


# ... y Bioética aplicada a la asistencia

**NO MALEFICIENCIA**

**JUSTICIA**

**Estado clínico y circunstancias**



**Experiencia clínica**

**Evidencia procedente  
de la investigación**

**Preferencia y acciones  
de los pacientes**

**BENEFICIENCIA**

**AUTONOMÍA**

# Recomendaciones para la PRÁCTICA <sup>(1)</sup>

- ✓ El uso de probióticos debería **considerarse fuertemente en el cuidado del prematuro  $\leq 32$  SG y/o  $< 1500$  gramos**
- ✓ Aunque el **balance beneficios-riesgos-costes es claramente favorable** con los datos actuales, el uso rutinario de probióticos implicaría una **estrecha monitorización**
- ✓ En base a los ECA realizados hasta la fecha, **es posible dar las siguientes recomendaciones** en cuanto a tipo de cepa, dosis, inicio y duración

# Recomendaciones para la PRÁCTICA <sup>(2)</sup>

- ✓ **¿Qué cepa?:** preferible una combinación de Bifidobacterium y Lactobacillus
- ✓ **¿Qué dosis?:**  $3 \times 10^9$  UFC/día, preferible en dosis única  
En < 1000 gramos comenzar con  $1,5 \times 10^8$  UFC/día hasta alcanzar enteral de 50 ml/Kg/día
- ✓ **¿Cuándo comenzar?:** cuando pueda iniciar alimentación enteral, preferible en los primeros 7 días de vida
- ✓ **¿Hasta cuándo continuar?:** hasta las 35 SG de edad postconcepcional o hasta el alta
- ✓ **¿Alguna precaución?:** no ofrecer el suplemento con probióticos si enfermedad aguda tipo sepsis, NEC o asfixia perinatal

# Recomendaciones para la INVESTIGACIÓN

- ✓ ECA multicéntrico con **suficiente poder estadístico**: para una incidencia de NEC de un 5%, en un ensayo doble ciego controlado ( $\alpha = 5\%$ ,  $\beta = 20\%$ ), se requerirían 317 prematuros en cada rama para demostrar que los probióticos disminuyen incidencia de NEC al menos un 50%
- ✓ Seleccionar una **cepa de probiótico, dosis, comienzo y duración** de ECA previamente realizados y con buen resultado en prematuros < 1500 gramos
- ✓ En estos momentos en que todos los MA son consistentes en la buena relación beneficios-riesgos de los probióticos en prematuros, es **necesario un ECA independiente y de calidad que confirme los resultados y evite los potenciales sesgos de los MA actuales**

# A modo de colofón...





**To NEC or not to NEC ?**



**GTPBE**  
Grupo de Trabajo  
de Pediatría Basada  
en la Evidencia



**¿ Y si en lugar de “probiótico” se llamará  
“probioticozumab” ?**



**GTPBE**  
Grupo de Trabajo  
de Pediatría Basada  
en la Evidencia



**¿ Cuántas pruebas científicas más son necesarias para salvar vidas?**



**GTPBE**  
Grupo de Trabajo  
de Pediatría Basada  
en la Evidencia



La medicina basada en la **efectividad y eficiencia**  
debe convivir con la medicina basada  
en la **“afectividad”**



**GTPBE**  
Grupo de Trabajo  
de Pediatría Basada  
en la Evidencia





## **CONTACTO:**

**Dr. Javier González de Dios**  
**Department of Pediatrics. Alicante University General Hospital**  
**Miguel Hernández University. Alicante (Spain)**

**Correo-e:** [javier.gonzalezdedios@gmail.es](mailto:javier.gonzalezdedios@gmail.es)

**Web:** <http://www.evidenciasenpediatria.es/>

**Blog:** <http://www.pediatriabasadaenpruebas.com/>

**Slideshare:** <http://www.slideshare.net/jgdedios>

**Facebook:** <http://www.facebook.com/profile.php?id=1684983984>

**Google +:** <https://plus.google.com/u/0/>

**Twitter:** <http://twitter.com/jgdd>

**LinkedIn:** <http://es.linkedin.com/in/javiergonzalezdedios>

**Youtube:** <https://www.youtube.com/user/JavierGlezdeDios>

Agradecimiento a los amigos del Grupo de Trabajo de Pediatría Basada en la Evidencia.

A Encarnación Aguilar y Rosa Trigueros, bibliotecarias del HGUA.

Y a los compañeros de los Servicios de Neonatología en donde he trabajado.