

JAMA NETW OPEN. 2023;6(3):E231165.

Efecto de una dieta exclusiva de leche humana en el microbioma intestinal en bebés prematuros: un ensayo clínico aleatorizado

Effect of an Exclusive Human Milk Diet on the Gut Microbiome in Preterm Infants: A Randomized Clinical Trial

Embleton ND, Sproat T, Uthaya S, Young GR, et al.

RESUMEN

Importancia: el efecto de usar una dieta exclusiva de leche humana en comparación con una que usa productos bovinos en bebés prematuros es incierto, pero algunos estudios demuestran tasas más bajas de morbilidades neonatales clave. Una posible vía de mediación sería el microbioma intestinal.

Objetivo: determinar el efecto de una dieta exclusiva de leche humana sobre la riqueza bacteriana intestinal, la diversidad y las proporciones de taxones específicos en lactantes prematuros desde el reclutamiento hasta las 34 semanas de edad posmenstrual.

Diseño, ámbito y participantes: en este ensayo clínico aleatorizado realizado en 4 unidades de cuidados intensivos neonatales en el Reino Unido de 2017 a 2020, los análisis de microbioma fueron ciegos al grupo. Los lactantes de menos de 30 semanas de gestación que sólo habían recibido leche materna fueron reclutados antes de las 72 horas de edad. El análisis estadístico se realizó desde julio de 2019 hasta septiembre de 2021.

Intervenciones: dieta exclusiva de leche humana usando leche humana pasteurizada para cualquier déficit en el suministro de leche de la propia madre y fortificantes derivados de la leche humana (intervención), en comparación con fórmula bovina y fortificante derivado de bovinos (control) hasta las 34 semanas de edad posmenstrual. Los fortificantes comenzaron al tolerar 150 ml/kg/día, dentro de las 48 horas siguientes.

Principales resultados y medidas: perfil del microbioma intestinal, incluida la diversidad alfa y beta, y la presencia de taxones bacterianos específicos.

Resultados: de 126 bebés prematuros incluidos en el estudio, 63 fueron aleatorizados al grupo control (mediana [IQR] de gestación:

27,0 semanas [26,0-28,1 semanas]; mediana [IQR] de peso al nacer: 910 g [704-1054 g]; 32 [51 %] hombres) y 63 fueron aleatorizados al grupo intervención (mediana [IQR] de gestación: 27,1 semanas [25,7-28,1 semanas]; mediana [IQR] de peso al nacer: 930 g [733-1095 g]; 38 [60 %] hombres). Se analizaron 472 muestras de heces de 116 lactantes. No hubo diferencias en la riqueza bacteriana o la diversidad de Shannon a lo largo del tiempo, o a las 34 semanas entre los grupos de prueba. El grupo de dieta exclusiva de leche humana había reducido la abundancia relativa de *Lactobacillus* después del ajuste por factores de confusión (estimación del coeficiente, 0,056; P = 0,03), pero no después del ajuste de la tasa de descubrimiento falso. No hubo diferencias en el tiempo hasta la alimentación completa, enterocolitis necrosante u otras morbilidades neonatales clave.

Conclusiones y relevancia: en este ensayo clínico aleatorizado en bebés prematuros que usaron fórmulas y/o fortificantes derivados de leche humana para permitir una dieta exclusiva de leche humana, no hubo efectos en las medidas generales de la diversidad bacteriana intestinal, pero hubo efectos en taxones bacterianos específicos anteriormente asociados con la recepción de leche humana. Estos hallazgos sugieren que el impacto clínico de los productos derivados de la leche humana no se modula a través de mecanismos microbiómicos.

COMENTARIO

Se trata de un trabajo con un buen diseño, que aborda un tema de mucha trascendencia como es la atención del prematuro en la sala de cuidados intensivos neonatales, con el objetivo de disminuir su morbimortalidad. En ese sentido, existe evidencia que demuestra el rol protector de la leche materna frente a complicaciones tales como la enterocolitis necrotizante y la sepsis tardía que contribuyen significativamente a la mortalidad en este grupo.

Interpretar cuáles son los mecanismos implicados en este efecto protector es de vital importancia para desarrollar líneas preventivas bien consolidadas. La microbiota intestinal como mediador de este efecto biológico es una explicación muy razonable.¹

*Varios trabajos demuestran la diferencia en la composición de la microbiota intestinal (con mayor abundancia de *Lactobacillus* y *Bifidobacterias*) de bebés de término y prematuros alimentados con leche materna exclusiva, en relación a los*

alimentados con fórmula exclusivamente.

En este trabajo, Embleton y col. no encontraron una diferencia significativa en la composición de la microbiota entre los dos grupos, ni tampoco una menor frecuencia de complicaciones en los alimentados con leche humana en forma exclusiva.

Sin embargo, debe tenerse en cuenta que ambos grupos recibieron leche de madre y que la diferencia de alimentación fue sólo en el complemento y en los fortificadores, que en el grupo control derivaban de la leche de vaca, mientras que en el grupo de intervención se hizo con leche humana de banco y fortificador derivado de leche humana. Es decir que la leche humana, con todos sus componentes bioactivos estuvo presente en ambos grupos.

Una posibilidad es que el efecto beneficioso de la leche humana sea independiente de la modulación de la microbiota y que sea ejercido por todos los otros principios bioactivos (lisozima, lactoferrina, etc.) o aún por los mismos prebióticos de la leche humana, que además de intervenir en la modulación de la microbiota tienen efectos sistémicos propios, habida cuenta de que son detectados en la orina, a razón aproximada del 1 % de su ingesta.²

Desde el punto de vista específico de la microbiota es dable destacar otros tres conceptos muy importantes. Uno de ellos es la biogeografía de la microbiota, esto es la distribución de sus componentes a lo largo del intestino delgado y grueso, con preferencia sobre la zona ileocecal, especialmente de las bacterias en contacto directo con la mucosa intestinal que es donde mejor se establece el "diálogo" entre la comunidad bacteriana y el sistema inmunológico submucoso. Esto no está representado por los estudios en materia fecal de la microbiota, que es el resumen final de todas las bacterias libres en el intestino.^{3,4}

Otro dato importante de este estudio es que por la metodología utilizada (secuenciación del gen 16s rRNM) no se pudieron detectar diferencias dentro de la misma especie, cuando se ha demostrado una distinta capacidad de trabajo comunitario metabólico dentro de las mismas bifidobacterias, siendo la Bifidobacteria infantis la más activa dentro de este género.⁵

Por otro lado, todos los efectos beneficiosos vinculados a las bacterias "saludables" tienen que ver con sus productos metabólicos (especialmente los ácidos grasos de cadena corta) por lo cual sería mucho más conducente

y claro realizar estudios metabolómicos de la microbiota, ya que la misma se trata de un ecosistema con una gran actividad metabólica (es importante conocer cómo "trabajan" más que quiénes son).⁶

Dr. Omar Tabacco 

Servicio de Gastroenterología y Nutrición.
Sanatorio de Niños de Rosario.
Rosario, Argentina

REFERENCIAS

1. Diggikar S. Neonatal Microbiome: A Complex Invisible Organ and Its Evolving Role in Neonatal Illness and Beyond. *J Clin Neonatol*. 2019;8(1):5-9.
2. Bode L. Human Milk Oligosaccharides: Every baby needs a sugar mama. *Glycobiology*. 2012;22(9):1147-62.
3. Thursby E, Juge N. Introduction to the Human Microbiota. *Biochem J*. 2017;474(11):1823-36.
4. Donaldson GP, Lee SM, Masmanian SK. Gut Biogeography of the Bacterial Microbiota. *Nat Rev Microbiol*. 2016;14(1):20-32.
5. Donovan S. Promoting bifidobacteria in the human infant intestine: why, how, and which one?. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011;52(6):648-9.
6. Niemarkt HJ, De Meij T, van Ganzewinkel CJ, de Boer NKH, et al. Necrotizing Enterocolitis, Gut Microbiota and Brain Development: Role of the Brain-Gut Axis. *Neonatology*. 2019;115(4):423-31.

ARCH DIS CHILD. 2022;107(11):1023-1028.

Manejo de líquidos en la cetoacidosis diabética en niños: revisión sistemática y metanálisis

Diabetic ketoacidosis fluid management in children: systematic review and meta-analyses
Hamud AA, Mudawi K, Shamekh A, Kadri A, Powell C, Abdelgadir I.

RESUMEN

Importancia: la cetoacidosis diabética (CAD) es una complicación grave de la diabetes mellitus tipo 1, que puede provocar morbilidad y mortalidad significativa.

Objetivos: comparar la seguridad y la eficacia de los regímenes de fluidos intravenosos libres versus conservadores en el tratamiento de la CAD en niños.

Fuente de datos y selección de estudios: se incluyeron bases de datos hasta enero de 2022: MEDLINE, EMBASE, CINAHL y el Registro Central de Cochrane de Ensayos

Controlados. Solo se evaluaron ensayos controlados aleatorios (ECA) que incluyeron niños menores de 18 años. Dos revisores realizaron la evaluación y extracción de datos.

Extracción y síntesis de datos: se incluyeron tres estudios de 1536 citas.

Resultados principales: el tiempo de recuperación de la CAD; la frecuencia de admisión en la unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP); desarrollo de edema cerebral; reducción en la escala de coma de Glasgow (GCS); desarrollo de insuficiencia renal aguda y mortalidad por todas las causas.

Resultados: se incluyeron tres ECA (n = 1457). No se observaron diferencias en la reducción de GCS (RR = 0,77, IC95%: 0,44 a 1,36) o desarrollo de edema cerebral (RR = 0,50, IC95%: 0,15 a 1,68). El tiempo de recuperación de la CAD fue mayor en el grupo conservador (diferencia de medias = 1,42; IC95%: 0,28 a 2,56). El tiempo hasta el alta hospitalaria, los eventos adversos o adversos graves fueron comparables en los dos grupos estudiados.

Conclusión: a partir de este metanálisis no hay evidencia que la velocidad de administración de fluidos tenga algún efecto sobre eventos adversos neurológicos u otros, tampoco sobre la duración de la estancia hospitalaria.

COMENTARIO

Todavía en la actualidad existen controversias relacionadas a la cantidad y velocidad de infusión de líquidos en la cetoacidosis diabética (CAD) y su posible relación con distintos eventos adversos, como el edema cerebral (EC). La fisiopatogenia del EC aún no es conocida en su totalidad, pero evidencia reciente indicaría que ni la velocidad de administración ni la composición de los líquidos intravenosos influyen en el desarrollo de esa complicación.¹

El resultado del metaanálisis recientemente presentado por Hamud y col.² parece confirmar esta hipótesis, reforzando la idea que no se debe restringir innecesariamente la administración de líquidos en la CAD, si el estado de hidratación lo requiere.

Por otro lado, los trabajos incluidos utilizaron distintos esquemas de hidratación similares a los utilizados en nuestra práctica habitual, pero ninguno de estos incluyó insulina subcutánea como tratamiento. En un trabajo retrospectivo donde se incluyeron más de 500 casos de CAD en los que se administró insulina por vía subcutánea, tampoco se observó aumento de la prevalencia de edema cerebral con respecto a la bibliografía,³ confirmando el hallazgo del trabajo de Hamud.

Un estudio comparando dos diferentes protocolos para el tratamiento de casos graves de debut de CAD, evidenció que el empleo de diferentes aportes de líquido y sodio no incrementan el riesgo de EC, siempre que se cumpliera con los estándares establecidos por la International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD).⁴

Los resultados del estudio de Hamud refuerzan que el riesgo de lesión cerebral no parece estar asociado con diferencias en los protocolos de hidratación. Por lo tanto, los médicos no deben restringir innecesariamente la administración de líquidos si los signos clínicos sugieren la necesidad de expansión del volumen circulatorio.

Juan Pablo Ferreira 

Hospital General de Niños Pedro de Elizalde,
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

REFERENCIAS

1. Kuppermann N, Ghetti S, Schunk JE, Stoner MJ, et al. Clinical trial of fluid infusion rates for pediatric diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med.* 2018;378(24):2275-87.
2. Hamud AA, Mudawi K, Shamekh A, Kadri A, et al. Diabetic ketoacidosis fluid management in children: systematic review and meta-analyses. *Arch Dis Child.* 2022;107(11):1023-8.
3. González Pannia P, Balboa R, Navarro R, Nocita MF, et al. Prevalencia de edema cerebral en pacientes con cetoacidosis diabética. *Arch Argent Pediatr.* 2020;118(5):332-6.
4. Maurice L, Julliard S, Polak M, Bismuth E, et al. Management of severe inaugural diabetic ketoacidosis in paediatric intensive care: retrospective comparison of two protocols. *Eur J Pediatr.* 2022;181(4):1497-506.